

SÉRIE A, N° 3423

N° D'ORDRE :

4295

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES PHYSIQUES

PAR

JEAN JOLIVET

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ANHYDRIDE
ENDOXO-3,6 Δ_4 TÉTRAHYDROPTALIQUE.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 10 juin 1958 devant la Commission d'examen.

MM. PRÉVOST..... *Président.*

NORMANT..... }
FREYMANN..... } *Examineurs.*

PARIS

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

—
1960

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

Doyen J. PÉRÈS

PROFESSEURS

G. JULIA	T	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.	EICHBORN	T	Biol. végétale (S.P.C.N.).
FOCH	T	Mécanique physique et expérimentale.	DE COGNAC		Biol. végétale (S.P.C.N.).
PAUTHENIER	T	Electrotechnique générale	M ^{lle} CAUCHOIS	T	Chimie physique.
DE BROGLIE	T	Théories physiques.	THELLIER	T	Physique du Globe.
PRENANT	T	Anatomie et Histologie comparées.	I'HERITIER	T	Génétique.
GARNIER	T	Géométrie supérieure.	GRIVET	T	Radioélectrité.
PÉRÈS	T	Mécanique des fluides et applications.	PONCIN	T	Mécanique générale.
LAUGIER	T	Physiologie générale.	DUBREIL	T	Arithmétique et théorie des nombres.
M. CURIE	T	Physique (S.P.C.N.).	QUELET	T	Chimie organique.
BARHABÉ	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.	CAGNIARD	T	Géophysique appliquée.
G. DARMOIS	T	Calcul des probabilités.	CHAMPETIER	T	Chimie macromoléculaire.
J. BOURCART	T	Géographie physique et Géologie dynamique.	COUVILLIER	T	Géologie structurale et Géologie appliquée.
PLANTEFOL	T	Botanique.	JUNG	T	Pétrographie.
GHASSÉ	T	Évolution des êtres organisés.	TRILLAT	T	Microscopie et diffraction électronique.
PRÉVOST	T	Chimie organique.	WIEMANN	T	Chimie organique et structurale.
BOULIGAND	T	Application de l'analyse à la Géométrie.	JACQUINOT	T	Spectroscopie et Phys céleste.
CHAUDRON	T	Chimie appliquée.	VASSY	T	Physique de l'atmosphère.
WYART	T	Minéralogie.	DESTOUCHES		Théories physiques.
TEISSIER	T	Zoologie.	M. PRUVOST	T	Géologie.
MANGENOT	T	Biologie végétale.	AMIEL	T	Chimie générale (P.C.B.).
P. AUGER	T	Physique quantique et Relativité.	HOGART	T	Minéralogie.
MONNIER	T	Physiol. générale.	J.-P. MATHIEU	T	Physique (P.C.B.).
PIVETEAU	T	Paléontologie.	COUTEAUX	T	Biologie animale (P.C.B.).
ROCARD	T	Physique (E.N.S.).	MAY	T	Biologie animale (P.C.B.).
H. CARTAN	T	Mathématiques (E.N.S.).	CHOQUET	T	Calcul diff. et intégral.
LAFFITTE	T	Chimie générale.	FELDMANN	T	Biologie (P.C.B.).
FAVARD	T	Géométrie supérieure.	GUINIER	T	Physique des solides.
COULOMB	T	Physique du Globe.	JOST	T	Physiologie comparée.
M ^{lle} COUSIN	T	Biol. animale (S.P.C.N.).	FORTET	T	Calcul des probabilités.
CHRÉTIEN	T	Chimie minérale.	SCHWARTZ	T	Calcul diff. et intégr.
P. DRACH	T	Zoologie.	CHOUARD	T	Physiologie végétale.
KASTLER	T	Physique.	MALAVARD	T	Aviation.
ÉPBRUSSI	T	Génétique.	BRELOT	T	Calcul différentiel.
WURMSER	T	Biol. physico-chimique.	NORMANT	T	Chimie organ.
RIVIÈRE	T	Géologie (S.P.C.N.).	BÉNARD	T	Chimie (P.C.B.).
GAUTHERET	T	Biologie végétale (P.C.B.).	BUVAT	T	Botanique (E.N.S.).
LUCAS	T	Recherches physiques.	DUGUÉ	T	Statistiques Math.
A. THOMAS	T	Biologie cellulaire.	GELOSO	T	Chimie (S.P.C.N.).
ARNULF	T	Optique appliquée.	SOULAIRAC	T	Psychophysiologie.
M. MORAND	T	Enseignement de physique.	ULRICH	T	Physiologie végétale.
SOLLEILLET	T	Physique.	MARÉCHAL	T	Optique théorique et appliquée.
FORTIER	T	Mécanique expérimentale des fluides.	KIRRMANN	T	Théories chimiques.
DANJON	T	Astronomie.	CHADEFAUD		Botanique.
LAPORTE	T	Physique générale et Radioactivité.	DESTRIAU	T	Physique (M.P.C.).
JANET	T	Mécanique analytique et Mécanique céleste.	M ^{lle} LE BRETON	T	Physiologie générale.
PETIT	T	Biologie maritime.	SALEM	T	Mathématiques générales.
QUENEY	T	Météorologie et dynamique atmosphérique.	LELONG	T	Mathématiques générales.
GALLIEN	T	Embryologie.	DEVILLERS		Anatomie et Histologie comparées.
			EHRESMANN	T	Topologie algébrique.
			FRANÇON		Physique (S.P.C.N.).
			GLANGEAUD	T	Géographie physique et Géologie dynamique.
			GODEMENT	T	Mathématiques (M.P.C.).
			PISOT	T	Calcul des probabilités.



PROFESSEURS (*suite*).

E. ROCH	T	Géologie.	ROUAULT	T	Physique générale.
SCHATZMANN		Astrophysique.	GAUTHIER	T	Mécanique appli. uée.
TERMIER	T	Paléontologie stratigraphique.	BARCHIEWITZ		Chimie Physique.
ZAMANSKY	T	Mathématiques générales.	BROSSEL		Physique atomique.
LENNUIER		Physique (M.G.P.).	BUSER		Biol. animale (P.C.B.).
RIZET		Génétique.	CAMUS		Biol. végétale (P.C.B.).
ROUTHIER		Géologie appliquée.	CASTAING		Physique générale.
M ^{me} TONNELAT		Théories physiques.	CURIEN		Minéralogie et Cristallographie.
DIXMIER		Mathématiques (M.P.C.).	MOYSE		Physiologie végétale.
SOUCHAY		Chimie générale.	NOIROT		Évolution des êtres organisés.
AIGRAIN		Physique (P.C.B.).	PANNETIER		Chimie (P.C.B.).
BRUSSET		Chimie minérale.	POSSOMPÈS		Biol. animale (P.C.B.).
M. LÉVY		Physique théorique.	PULLMAN		Chimie théorique.
LENORMANT		Physiologie.	TEILLAC		Physique nucléaire et Radioactivité.
M ^{me} CHAIX		Chimie biologique.	TONNELAT		Biol. physico-chimique.
M ^{me} HUREL-PY		Biol. végétale (P.C.B.).	VILLE		Econométrie.
PIAUX		Chimie (P.C.B.).	WILLEMART		Chimie (P.C.B.).
BRUN		Méc. expér. des fluides.	DODÉ		Chimie.
LEDERER	T	Chimie biologique.	FREYMAN		Physique (S.P.C.N.).
M ^{me} DUBREIL	T	Mathématiques.	GUINOCHET		Biol. végétale (Orsay).
M ^{me} LELONG	T	Mathématiques (E.N.S.).	ROLLET		Chimie (P.C.B.).
BELLAIR	T	Géologie (S.P.C.N.).	M ^{me} JOSIEN		Chimie (P.C.B.).
COTTE	T	Physique (M.P.C.).	CHEVALLEY	T	Géom. alg. et théor. des groupes.
J. E. DUBOIS	T	Chimie (S.P.C.N.).	DESNUELLE	T	Chimie biologique.
LAMOTTE	T	Zoologie (E.N.S.).			
MICHEL	T	Chimie (S.P.C.N.).			
OLMER	T	Énergétique générale.			

Secrétaire Général C. MONIER

A MES PARENTS

A MA FEMME

Je tiens à exprimer ma respectueuse gratitude à Mgr Riobe, Maître de Recherches au C. N. R. S. qui a bien voulu m'accepter dans son laboratoire de Chimie Organique de l'Université Catholique d'Angers et me faire bénéficier de la richesse de son expérience et de son amitié.

Je prie M. le Professeur Paul, Directeur scientifique des Usines Chimiques Rhône-Poulenc, de croire à toute ma reconnaissance pour la sympathie et les conseils éclairés qu'il n'a cessé de me prodiguer.

Je remercie vivement M. le Professeur Prévost, de l'honneur qu'il m'a fait en présidant mon jury de thèse et M. le Professeur Freymann qui a accepté d'y siéger.

Que M. le Professeur Normant veuille bien agréer mes remerciements pour la bienveillante compréhension qu'il m'a toujours témoignée.

Qu'il me soit permis d'exprimer mon affectueuse sympathie à M. le Professeur Cottin et mon souvenir ému au regretté Professeur Blanchard qui m'enseignèrent la chimie et m'orientèrent vers la recherche.

Je remercie bien sincèrement M. le Professeur Rouchy, Directeur de l'Ecole de Médecine et de Pharmacie d'Angers, les professeurs de cet établissement, mes camarades de laboratoire de l'Université Catholique d'Angers pour les encouragements qu'ils me témoignèrent au cours de ce travail.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

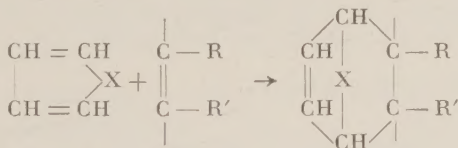
CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DE L'ANHYDRIDE ENDOXO-3,6 Δ_4 TÉTRAHYDROPH TALIQUE (*)

Par JEAN JOLIVET

INTRODUCTION

O. Diels et K. Alder et, après eux, de très nombreux chimistes ont montré que l'addition à un diène conjugué linéaire d'un composé appelé philodiène, possédant une double ou une triple liaison activée, donne un dérivé du cyclohexène ou du cyclohexadiène.

Cette réaction a été généralisée en utilisant, comme diènes conjugués, certains dérivés cycliques hydrocarbonés ou oxygénés, ce qui provoque la formation de ponts « méthylènes » ou « oxo ».



$\text{X} = (\text{CH}_2)_n, \text{O}, \text{etc...}$

Les dérivés « endoxo » formés avec le furanne sont des corps peu stables, thermolabiles, se décomposant à température peu élevée en redonnant leurs composants.

K. Alder fait remarquer à ce sujet ⁽¹⁾ qu'en série furannique toute synthèse diénique doit être effectuée à la température la plus basse

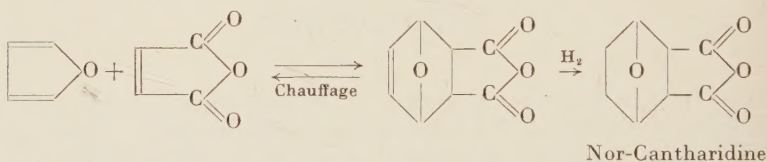
(*) Thèse présentée à la Faculté des Sciences de l'Université de Paris pour obtenir le grade de Docteur ès sciences physiques et soutenue le 10 juin 1958 devant la Commission d'examen.

⁽¹⁾ K. ALDER, *Newer methods of preparative organic Chemistry*, Intersc. Publ. Inc., New York, 493.

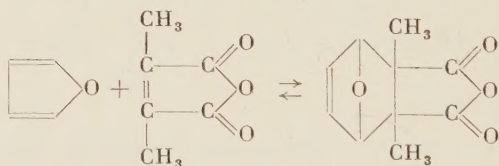
possible et que cette température ne devra jamais dépasser 100°-120°, même dans le but d'accélérer ou de faciliter la réaction. Ceci nécessite l'emploi d'un solvant approprié au sein duquel « l'adduct » cristallisé se sépare avec un rendement en général quantitatif. L'instabilité de « l'adduct » disparaît si les doubles liaisons sont hydrogénées.

De nombreux philodiènes ont été condensés avec le furanne : anhydride maléique, acide (et diester méthylique) acétylène dicarboxylique, quinones, acroléine, esters cinnamiques, etc... Parmi ceux-ci, l'anhydride maléique et les dérivés de l'acide acétylène dicarboxylique réagissent le plus facilement ⁽²⁾ ⁽³⁾.

Dans le cas particulier de la condensation du furanne avec l'anhydride maléique, on obtient l'anhydride cis endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophtalique, que toute élévation de température scinde en ses composants. Mais cet adduct instable peut fixer catalytiquement l'hydrogène et la norcantharidine obtenue est stable.



Fait curieux, l'anhydride maléique diméthylé ou anhydride pyrocinchonique, tout comme le maléate de méthyle, ne réagit pas ⁽²⁾ ⁽⁴⁾ ⁽⁵⁾ sur le furanne, bien que l'étude de la réaction ait été effectuée avec grand soin pour synthétiser la cantharidine elle-même. La réaction semblerait être équilibrée et l'équilibre se déplace vers la scission du produit d'addition à la température juste nécessaire à sa formation :



Cette conclusion est vérifiée par la constatation que la cantharidine naturelle, chauffée en présence de palladium, est décomposée en furanne et anhydride pyrocinchonique ⁽⁵⁾.

Tous ces produits d'addition « endoxo » si fragiles peuvent être au point de départ de nombreuses transformations et, si leur étude a été

⁽²⁾ DIELS et ALDER, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1929, **62**, 554.

⁽³⁾ DIELS et ALDER, *Ann. Chem.*, 1931, **490**, 243.

⁽⁴⁾ DIELS et OLSEN, *J. Prakt. Chem.*, 1940, **156**, 314.

⁽⁵⁾ BRUCHHAUSEN et BERSCH, *Arch. Pharm.*, 1928, **266**, 697.

peu poussée, les nouvelles ressources données au chimiste, tant par l'emploi de la réduction par les hydrures mixtes que par l'hydrogénation à l'aide du Ni de Raney, nous ont conduit à apporter notre contribution en ce domaine.

Nous avons donc, en améliorant les conditions d'expérience, préparé l'anhydride *cis* endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydroph talique, qui sera la matière première de départ de notre travail. Jusqu'à ce jour, seule l'addition sur la double liaison de l'hydrogène et de l'acide hypobromeux avait été essayée ⁽³⁾ ⁽⁶⁾.

Nous nous sommes proposé de fixer les halogènes, l'acide hypochloreux et d'oxyder la double liaison en α -glycol. L'action des réactifs envisagés donne naissance à toute une série d'anhydrides et, par conséquent, de diacides correspondants, ayant leurs fonctions en γ l'une par rapport à l'autre, comme l'anhydride ou l'acide *o*-ph talique. Une parenté de réactions s'établira alors. L'action de l'urée et des amines nous conduira à des imides simples et N-substitués; l'action des phénols permettra d'obtenir des composés analogues aux ph taléines.

Sur l'anhydride *cis* endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydroph talique, sur son produit d'hydrogénation (nor-canharidine), ou encore sur les anhydrides ou acides déjà mentionnés, l'action des alcools ou des sulfates d'alcoyles ouvrira la voie aux esters acides et neutres réductibles par les hydrures métalliques mixtes.

Cette complexité apparente nous obligera à établir des chaînes de réactions que des tableaux, nous l'espérons, rendront plus claires.

Après avoir, dans une partie préliminaire, donné la meilleure préparation de l'anhydride (et de l'acide) endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydroph talique et des produits d'hydrogénation catalytique, nous diviserons notre travail en quatre parties :

I. — Dérivés halogénés et hydroxylés de l'anhydride et de l'acide endoxo-3,6 hexahydroph talique.

II. — Esters acides et neutres des acides endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydroph talique et hexahydroph talique.

III. — Réduction des esters neutres par LiAlH_4 .

IV. — Comparaison de certaines propriétés de la nor-canharidine et de l'anhydride ph talique.

Préparation des matières premières. — L'anhydride (*cis*) endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydroph talique, provenant de l'action de l'anhydride maléique en solution dans l'éther sur le furanne, a été préparé

(³) WODWARD et Harold BEAR, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 1161.

N. B. — Les produits étudiés sont, comme la canharidine bien qu'à des degrés plus ou moins marqués, des *vésicants* qu'il faudra manipuler avec la plus grande prudence.

pour la première fois par Diels et Alder ⁽²⁾ en 1929. Il se présente en beaux cristaux fondant à 125°-126°, peu solubles dans l'eau et la plupart des solvants usuels. Pour pulvériser ce produit très vésicant, il faut se protéger les mains et le visage. Instable à la chaleur, cet anhydride se scinde en ses composants dès 60°.

L'acide (*cis*) endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophtalique peut être préparé de plusieurs manières :

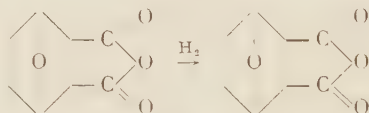
a) Suivant la technique de Diels et Alder, on additionne le furanne à l'anhydride maléique en solution dans l'eau ⁽³⁾ ⁽⁶⁾. Mais le furanne, peu soluble dans l'eau, provoque la formation de deux phases. Il faut agiter mécaniquement. L'addition n'est complète qu'au bout de quelques jours et le rendement atteint au maximum 75 p. 100.

b) On peut chauffer vers 60°, avec précaution ⁽³⁾, une solution aqueuse de l'anhydride endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophtalique. Mais les risques effectifs de décomposition sous l'action de la chaleur abaissent le rendement de la réaction.

c) Nous avons employé une méthode plus simple en effectuant l'hydrolyse à froid. L'anhydride, dissous dans l'eau, est laissé deux jours au repos. Le rendement est quantitatif et, dans la plupart des réactions, on pourra employer telle quelle cette solution d'acide.

Dans tous les cas on obtient, après évaporation de l'eau sous vide, l'acide qui cristallise en lamelles avec une molécule d'eau, fondant à 135° et décomposables à la chaleur.

La nor-cantharidine (anhydride *cis* endoxo-3,6 hexahydrophtalique) est préparée par hydrogénation catalytique de l'anhydride correspondant :



Cette hydrogénation peut être effectuée sur palladium ⁽⁶⁾, sur nickel ou cobalt sous pression ⁽⁷⁾, sur nickel de Raney sous pression normale et à la température ambiante ⁽⁸⁾.

R. Paul a comparé les vitesses d'hydrogénation du produit d'addition furanne-anhydride maléique en solution dans l'acétate d'éthyle, par le palladium et le nickel de Raney. La vitesse d'hydrogénation est deux fois plus rapide avec le palladium.

M. Lamant a préparé un nickel de Raney en changeant les conditions d'expérience : l'alliage Ni-Al est traité par la soude à 500 g/litre. Toute la préparation a lieu à froid et le nickel est conservé dans l'eau et non plus dans l'alcool.

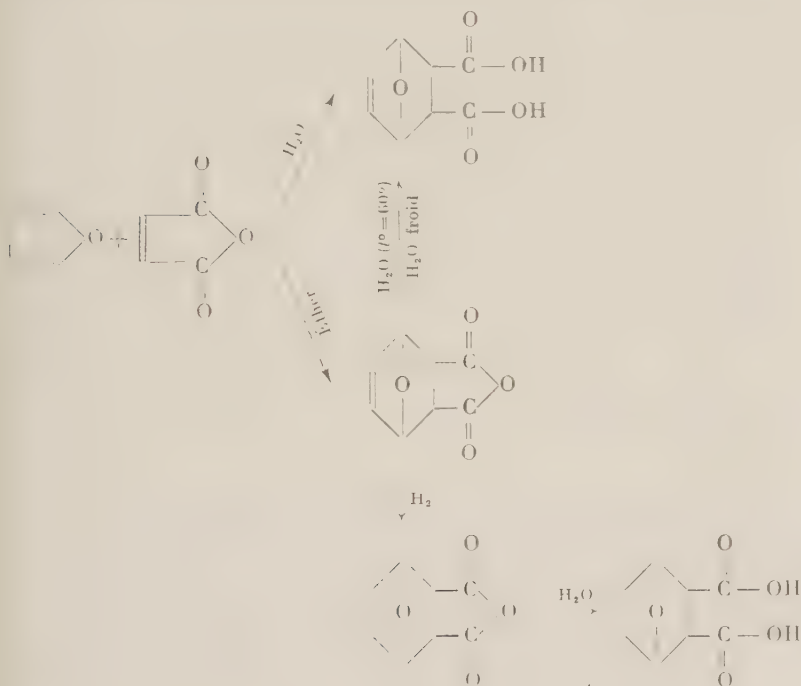
⁽²⁾ John F. OLIN, U. S. 2 550 494, 24 avril 1951.

⁽³⁾ R. PAUL, Bull. Soc. Chim., 1940, 7, 296.

En utilisant ce nickel, nous avons constaté que la vitesse d'hydrogénation est sensiblement celle obtenue avec le palladium, mais la courbe que nous obtenons est une fonction exponentielle, comme celle décrite par R. Paul, tandis que celle de l'hydrogénation avec le palladium est du type différentielle du premier ordre.

L'anhydride cis endoxo-3,6 hexahydrophitalique cristallise en belles lamelles fondant à 116°-117°. Plus vésicant que l'anhydride cis endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophitalique, il est stable à la chaleur.

La fonction anhydride est facilement hydrolysée par chauffage à l'ébullition avec l'eau. L'acide (cis) endoxo-3,6 hexahydrophitalique fond à 122°-123° et cristallise avec une molécule d'eau.



Partie expérimentale.

Préparation du furanne. — Le furanne, liquide très volatil bouillant à 32°, est obtenu par décarboxylation à 200° de l'acide furoïque en présence de sulfate de cuivre anhydre ⁽⁹⁾.

(⁹) H. GILMAN et M. B. LOUSINIAN, *Rec. Trav. chim. P. B.*, 1933, **59**, 156.

L'appareil se compose d'un ballon « A » de deux litres à une tubulure latérale ; celle-ci est munie d'un thermomètre dont le réservoir plonge dans la masse en réaction. Dans le col du ballon on place un tube « B » en pyrex de 25 mm de diamètre et de 48 cm de hauteur portant, à sa partie supérieure, une tubulure latérale « C » que l'on fait déboucher dans un deuxième ballon de deux litres à large col « D », à 1/2 cm au-dessus d'une solution saturée de potasse maintenue à 40° par un bain-marie. Un tube en U relie le ballon « D », par l'intermédiaire d'un réfrigérant, à un ballon à distiller « E » de 125 cm³ plongé dans un mélange glace-sel.

Pour faire retomber l'acide furoïque qui a tendance à se sublimer, le tube à dégagement « B » est muni d'un système d'agitation verticale, formé d'une spirale de cuivre traversant, dans un tube en verre, un bouchon de liège fermant le tube « B ». Pour permettre le mouvement de va-et-vient tout en maintenant l'étanchéité, le tube en verre est terminé par un tube en caoutchouc de 10 cm ligaturé sur le fil de cuivre.

160 g d'acide furoïque brut, mélangés intimement à 1 g de sulfate de cuivre anhydre, sont introduits dans le ballon « A ». Tout en agitant, on élève progressivement la température ; le furanne commence à se dégager lorsque la température atteint 180°.

On maintient la température aux environs de 200°. Il ne faut pas dépasser 220° afin d'éviter, malgré l'agitation, l'obstruction due à la sublimation.

On obtient, en une heure, environ 60 g de furanne qu'on sèche sur CO₂K₂.

Le rendement moyen est de 60 p. 100 et il est obtenu grâce à une agitation régulière.

Anhydride cis endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophtalique. — Dans un ballon de deux litres contenant 85 g (M) d'anhydride maléique pulvérisé dissous à 35° dans 500 cm³ d'éther anhydre, on introduit 60 g (M + 5 p. 100) de furanne. On bouche le ballon, on agite, le milieu devient jaune citron. Après quelques heures, de beaux cristaux apparaissent. La cristallisation est complète au bout de plusieurs semaines. La réaction est sensiblement quantitative si le furanne a été redistillé avant son emploi. Le produit obtenu fond à 126°.

Acide endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophtalique. — 10 g d'anhydride cis endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophtalique finement pulvérisé (cette pulvérisation doit être effectuée mains et visage protégés) sont mis dans un erlenmeyer avec 100 cm³ d'eau ; on agite de temps en temps pour hâter la dissolution. Au bout de deux jours, on obtient une solution de l'acide. L'évaporation de quelques centimètres cubes donne un produit fondant à 134°.

Anhydride endoxo-3,6 hexahydrophthalique. — 30 g d'anhydride endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthalique en suspension dans 200 cm³ d'acétate d'éthyle sont hydrogénés sous pression normale en présence de nickel de Raney. L'hydrogénation dure 37 minutes et 4,025 litres d'hydrogène sont absorbés (théoriquement : 4,50 litres).

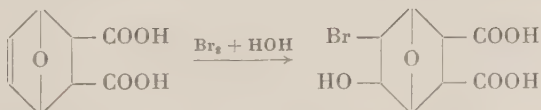
On filtre le nickel après avoir chassé le plus possible d'acétate d'éthyle. On laisse cristalliser. On obtient ainsi 25 g de nor-cantharidine. Rendement : 82 p. 100.

CHAPITRE I

Dérivés halogénés et hydroxylés de l'anhydride (et de l'acide) endoxo-3,6 hexahydrophthalique.

La liaison éthylénique de l'anhydride et de l'acide endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthalique garde toutes ses propriétés additives. Les halogènes, les acides hypohalogénés, les oxhydriles doivent se fixer très facilement et les dérivés obtenus pourront se prêter à quelques transformations, grâce à la réactivité des halogènes et des oxhydriles et aux propriétés des fonctions anhydride et acide.

Ces dérivés ont été peu étudiés. Diels et Alder (³), après avoir hydrolysé à chaud l'anhydride endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthalique, refroidissent la solution à 0° et additionnent le brome. La présence d'eau permet la fixation des éléments de l'acide hypobroméux. L'acide endoxo-3,6 hydroxy-4 bromo-5 hexahydro *o*-phthalique (F. 205°) précipite immédiatement. Cet acide peut d'ailleurs être obtenu, comme nous l'avons constaté, en faisant agir le brome, soit sur le produit d'addition du furanne avec l'anhydride maléique hydrolysé à température ambiante, soit sur le condensat du furanne avec une solution aqueuse d'anhydride maléique. Une température aussi basse que possible favorise le meilleur rendement.



La bromohydrine de l'acide endoxo-3,6 dihydro-4,5 hexahydro-*o*-phthalique, chauffée à 100° dans le vide phosphorique, se transforme en bromolactone, par déshydratation entre les fonctions acide et alcool

placées en position 1-4 et l'ester méthylique de la fonction acide libre peut être obtenu, soit par action du diazométhane, soit par action de l'alcool méthylique en présence de ClH gazeux. Cette bromolactone, dont le point de fusion n'était pas indiqué mais que nous avons déterminé (F. 203°), peut être isomérisée en trans-bromolactone (F. 231°) (3) par action de BrH à 100° en solution acétique. Son ester méthylique fond à 140°.

Une autre bromolactone, décrite par Woodward et Harold Bear (6), a été préparée en dissolvant l'anhydride endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophtalique dans une lessive de soude à 3 p. 100 et en additionnant le brome sur cette solution refroidie à — 18°. Le point de fusion de ce nouveau corps (F. 153°) ne correspond pas à ceux déjà indiqués et l'ester méthylique est instable.

Ces résultats montrent la complexité du problème dont la solution dépend de nombreux facteurs : milieu, température, isomérisation... Ils nous permettent de dégager quelques conclusions qui orienteront les expériences à faire :

— hydrolyse facile de la fonction anhydride et, par conséquent, impossibilité de conserver cette fonction lorsqu'une réaction est faite en présence d'eau ;

— lactonisation plus ou moins facile, suivant les atomes substitués en α de la fonction hydroxyle.

Récemment, K. Diels et F. K. Broskhofen (10) ont additionné à froid le brome en milieu acétique dilué, pour éviter la formation d'acide hypobromeux et ne fixer que la molécule de brome sur l'anhydride chloro-2 endométhylène-1,4 cyclohexène-5. L'application de cette méthode nous a permis, avec l'anhydride endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophtalique en solution dans un mélange d'eau et d'acide acétique, de préparer l'acide cis endoxo-3,6 dibromo-4,5 hexahydro *o*-phtalique, cristallisant avec une molécule d'eau.

Les réactions effectuées avec le brome ont été essayées avec le chlore. Les résultats ne sont pas toujours comparables. L'addition de chlore à — 18° sur l'anhydride endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophtalique en solution dans l'acide acétique dilué donne bien l'acide endoxo-3,6 dichloro-4,5 hexahydro *o*-phtalique cristallisant avec une molécule d'eau et dont l'anhydride est facilement préparé par action du chlorure d'acétyle sur le diacide. Cet anhydride dichloré avait été obtenu par Melnikov (11), en faisant agir le chlore sur la nor-canthalidine en solution dans le chloroforme, mais le point de fusion indiqué (161°) était un peu inférieur à celui que nous avons trouvé (163°).

Cependant, en additionnant le chlore sec sur l'anhydride endoxo-3,6

(10) K. DIELS et F. K. BROSKHOFFEN, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1954, **87**, 167.

(11) MELNIKOV et KRAFT, *J. gen. Chem. (U. R. S. S.)*, 1956, **26**, 227.

Δ_4 tétrahydroph talique en suspension dans le chloroforme, nous avons isolé le même anhydride dichloré, mais le manque de solubilité de l'anhydride dans le chloroforme, qui oblige à en employer une très forte quantité dans la réaction, nous fait préférer la technique de la transformation de l'acide en anhydride, dont le rendement est d'ailleurs très acceptable (48 p. 100).

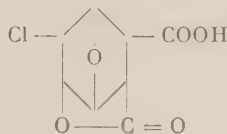
L'action du chlore sur une solution aqueuse refroidie à 0° d'anhydride endoxo 3,6 Δ_4 tétrahydroph talique donne des résultats bien différents de ceux obtenus avec le brome. Les éléments de l'acide hypochloreux s'additionnent sans que l'on puisse isoler le produit formé, car spontanément il se lactonise. En effet, les seuls produits isolés correspondant à la formule brute $C_8H_7ClO_5$ établie par dosage peuvent être :

— soit l'anhydride endoxo-3,6 chloro-4 hydroxy-5 hexahydroph talique (I) ;

— soit la lactone de l'acide endoxo-3,6 chloro-4 hydroxy-5 hexahydroph talique (II) :



(I)



(II)

La formule (I) n'est pas compatible avec la présence d'eau dans la réaction et le produit, chauffé à ébullition avec l'eau, conserve le même point de fusion. La forme lactonique (II) peut, au contraire, être dosée volumétriquement par la soude. Le dosage libère la fonction alcool et la présence de l'ion Cl^- peut alors être décelée par action d'une solution de nitrate d'argent.

L'impossibilité où nous nous sommes trouvés de préparer l'acide endoxo-3,6 dihydroxy-4,5 hexahydro *o* ph talique à partir des dérivés mono- et dihalogénés nous a obligé à synthétiser directement le dérivé dihydroxylé par l'action de l'eau oxygénée en présence d'acide formique sur le dérivé d'addition du furanne avec l'anhydride maléique, suivant la méthode de A. Roebock et H. Adkins ⁽¹²⁾.

La faible réactivité des oxhydrides alcooliques de ce composé symétrique peut être attribuée à des raisons stéréochimiques (formes endo et exo). Les tentatives d'estérification par les acides et leurs dérivés ont échoué. Déjà, malgré l'excès d'acide formique employé dans la réaction de préparation de Roebock, aucun ester formique n'a été isolé, ni même dosé volumétriquement après saponification ; nous avons essayé, sans succès, de préparer les esters acétiques et nitrobenzoïques et les

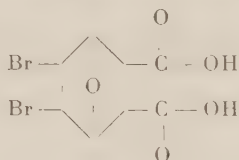
(12) A. ROECK et H. ADKINS, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1948, **70**, 4041.

le point de fusion et l'échec de la lactonisation s'explique sans doute par la forme « exo » du diacide diol.

Tous les acides halogénés ou hydroxylés peuvent être dosés par la soude en présence de phthaléine ; de plus, on a constaté que les diacides symétriques cristallisent avec une molécule d'eau, tandis qu'une dissymétrie de la molécule fait disparaître cette eau de cristallisation.

Partie expérimentale.

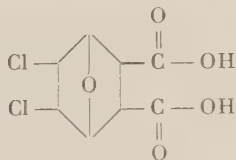
Acide endoxo-3,6 dibromo-4,5 hexahydrophthalique ($C_8H_8Br_2O_5$) :



Dans un flacon de 1 litre, on introduit avec précaution (vésicant) 40 g d'anhydride endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthalique finement pulvérisé et 600 cm³ d'une solution aqueuse d'acide acétique à 50 p. 100. Sans attendre la dissolution totale qui est assez lente, on ajoute 40 g de brome en solution dans 400 cm³ d'acide acétique. On agite de temps en temps. Au bout de 48 heures de contact, le liquide est devenu jaune pâle. La plus grande partie du solvant est distillée sous vide et, par refroidissement, le résidu se prend en masse. On l'essore, on le lave avec un peu d'eau pour éliminer l'acide acétique. On obtient 58 g de fins cristaux, que l'on recristallise dans cinq fois leur poids d'eau et les eaux mères de recristallisation abandonnent, plus tard, de fines paillettes contenant une molécule d'eau de recristallisation. Le produit est stable à la chaleur. Il fond à 168°. Rendement : 66,5 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 26,60 ; H, 2,80 ; Br, 43,10. — *Calc.* : C, 26,50 ; H, 2,79 ; Br, 44,20.

Acide endoxo-3,6 dichloro-4,5 hexahydrophthalique ($C_8H_8Cl_2O_5$) :



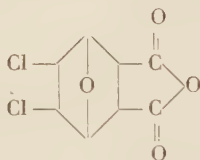
En suivant la même technique, à partir de 30 g d'anhydride endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthalique dans 450 g d'une solution aqueuse à 50 p. 100 d'acide acétique et en faisant arriver un courant de chlore

jusqu'à ce que l'augmentation de poids du ballon corresponde à la quantité théorique de chlore absorbé, on obtient 25 g d'un produit blanchâtre qui précipite au cours de l'opération et 8 g d'un produit pulvérulent obtenu par évaporation sous vide du filtrat.

Ces cristaux sont solubles dans l'acide acétique et la plupart des solvants usuels, mais insolubles dans le tétrachlorure de carbone; ils recristallisent avec une molécule d'eau dans leur volume d'eau et fondent à 181°. Rendement : 72 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 36,25 ; H, 3,75 ; Cl, 25,25. — *Calc.* : C, 35,29 ; H, 3,67 ; Cl, 25,73.

Anhydride endoxo-3,6 dichloro-4,5 hexahydrophthalique ($C_8H_6Cl_2O_4$) :



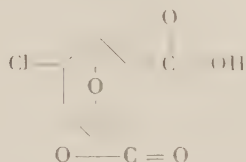
a) *A partir de l'acide endoxo-3,6 dichloro-4,5 hexahydrophthalique.* — On chauffe à reflux, dans un ballon de 50 cm³, 5 g d'acide endoxo-3,6 dichloro-4,5 hexahydrophthalique séché à l'étuve à 100°, avec 15 g de chlorure d'acétyle fraîchement distillé. Au bout de 3 heures, la solution, refroidie dans un bécber, abandonne de fins cristaux qui, essorés et lavés à l'éther, donnent 3,5 g d'un produit fondant à 163°. Le rendement est de 72 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 40,44 ; H, 2,65 ; Cl, 29,82. — *Calc.* : C, 40,50 ; H, 2,50 ; Cl, 30,00.

b) *A partir de l'anhydride cis endoxo-3,6 Δ₄ tétrahydrophthalique.* — Dans un ballon de 125 cm³, à une tubulure, 2 g d'anhydride cis endoxo-3,6 Δ₄ tétrahydrophthalique (vésicant) finement pulvérisé sont mis en suspension dans 30 cm³ de chloroforme. Le ballon étant refroidi par un mélange glace-sel et agité mécaniquement, le passage d'un courant de chlore jusqu'à augmentation de 1 g du poids du ballon provoque la précipitation d'un produit blanc qui fond à 160°-161°. Le rendement est de 48 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 40,37 ; H, 2,45 ; Cl, 29,70. — *Calc.* : C, 40,50 ; H, 2,50 ; Cl, 30,00.

Lactone de l'acide endoxo-3,6 hydroxy-4 chloro-5 hexahydrophthalique ($C_8H_7ClO_5$) :

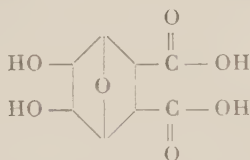


Une solution d'acide endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthalique préparée à froid à partir de 20 g d'anhydride cis endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthalique dans 200 cm³ d'eau est mise dans un ballon d'un litre à une tubulure refroidi dans de l'eau glacée. En agitant mécaniquement, on fait arriver lentement un courant de chlore. Un précipité blanc ne tarde pas à se former. Quand cette précipitation est achevée, le produit est essoré sur Buchner, lavé à l'eau et séché. On obtient ainsi avec un rendement de 67 p. 100, 18 g d'un produit recristallisable dans l'alcool méthylique ou dans l'eau. F. 218°.

Le composé se présente sous forme de fins cristaux, solubles dans la plupart des solvants, peu solubles dans le tétrachlorure de carbone et l'acétate d'éthyle, insolubles dans le benzène. Il ne précipite pas le nitrate d'argent en milieu nitrique.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 43,65 ; H, 3,10 ; Cl, 15,75. — Calc. : C, 43,92 ; H, 3,20 ; Cl, 16,24.

Acide endoxo-3,6 dihydroxy-4,5 hexahydrophthalique ($C_8H_{10}O_7$) :



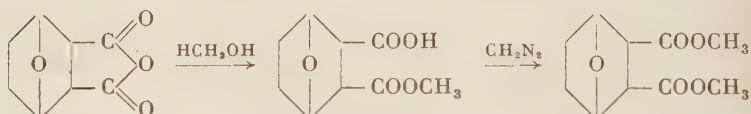
Dans un erlenmeyer contenant 10 g d'anhydride endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthalique (vésicant) finement pulvérisé, on introduit 15 g de perhydrol à 110 volumes et 5 cm³ d'acide formique. On agite de temps à autre ; l'anhydride se dissout peu à peu. La réaction est exothermique ; peu à peu un produit cristallisé se sépare et précipite au fond de l'erlenmeyer. On l'essore après 24 heures de repos et on le recristallise dans l'alcool méthylique ; on obtient de fines aiguilles fondant à 230°. Rendement : 60 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 44,55 ; H, 4,45. — Calc. : C, 44,40 ; H, 4,62.

CHAPITRE II

**Esters acides et neutres
des acides endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophtaliques
et endoxo-3,6 hexahydrophtaliques**

Dans la série de la nor-cantharidine, plusieurs essais d'estérification ont déjà été décrits. En chauffant pendant une heure à reflux, l'anhydride cis endoxo-3,6 hexahydrophtalique avec l'alcool méthylique, Diels et Alder (²) ont isolé l'ester acide de méthyle, transformé ensuite, par action du diazométhane, en ester méthylique, très vésicant (F. 80°-85°).



Ce diester, chauffé en présence d'amidure de sodium, s'isomérise en dérivé trans, d'où l'on peut, par saponification, préparer le *trans*-acide endoxo-3,6 hexahydro *o*.phtalique (F. 179°).

Suivant la méthode de Diels et Alder, nous avons préparé l'ester acide d'éthyle de la nor-cantharidine. Mais son essai de transformation en ester neutre de méthyle et d'éthyle, par action du sulfate de méthyle, a donné, par méthanolyse, le diester neutre méthylique.

En opérant en présence d'acide benzenesulfonique, Melnikov (¹¹) a pu préparer, par action des alcools sur la nor-cantharidine, les esters neutres propylique, isopropylique, amylique et butylique, mais il n'a pas cherché à isomériser ces produits.

Tous ces esters acides et neutres dont les positions 4 et 5 sont substituées par des atomes d'halogènes ou des groupements hydroxyle, devaient pouvoir être préparés. Afin d'y parvenir, plusieurs voies étaient possibles :

- estérification d'anhydrides ou d'acides porteurs de ces atomes et groupements (Méthode I) ;
- transformation d'esters acides ou neutres en dérivés disubstitués correspondants (Méthode II).

La méthode I n'a pas donné de bons résultats. En chauffant l'acide endoxo-3,6 dibromo-4,5 hexahydro *o*.phtalique avec l'alcool méthyli-

que, on obtient un produit visqueux qui, distillé sous vide, perd de l'acide bromhydrique et se résinitie. L'essai d'estérification de l'acide endoxo-3,6 bromo-4 (ou chloro-4) hydroxy-5 hexahydro *o*.phthalique par les alcools méthylique et éthylique en présence de benzène et d'acide sulfurique, a été voué à l'échec.

Par contre, la méthode II donne de bons résultats. Déjà, l'addition d'halogènes sur des esters non saturés avait été effectuée avec succès par Diels et Sigurd⁽¹⁷⁾. Chauffant longuement un mélange de furanne et d'ester diméthylique de l'acide acétylène dicarboxylique en solution dans le chloroforme et faisant ensuite tomber lentement à froid le brome en solution chloroformique, ces auteurs ont isolé le diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 tétrabromo-1,2,4,5 hexahydro *o*.phthalique (F. 220°). Un essai de déshalogénation de ce produit a donné un dérivé dibromé dont la structure n'a pu être démontrée.

Pour suivre cette voie, le problème principal est donc la préparation des esters acides et neutres de l'acide endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydro *o*.phthalique. Nous avons déjà indiqué la facilité de rupture du produit d'addition du furanne sur l'anhydride maléique. L'élévation de température nécessaire pour l'estérification par les alcools, rend alors le problème très délicat.

Esters acides. — Les essais tentés pour la formation des esters acides ont échoué. Après avoir évaporé à froid l'excès d'alcool méthylique ou éthylique mis en réaction avec l'anhydride endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthalique, on obtient un produit visqueux non cristallisable et l'essai de distillation sous un vide de 1 mm fournit un produit liquide qui abandonne des cristaux d'anhydride maléique. Le liquide restant est le maléate acide de méthyle ou d'éthyle.

On admet qu'au cours du chauffage avec l'alcool, l'anhydride endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthalique s'est scindé en furanne et anhydride maléique et ce dernier serait seul estérifié en maléate acide.

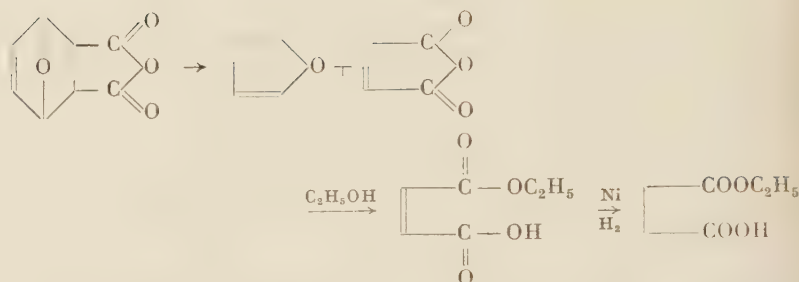
D'ailleurs le maléate acide de méthyle est un produit peu stable, non isolé à l'état pur⁽¹⁸⁾ ⁽¹⁹⁾ et se décomposant à la distillation en alcool méthylique, anhydride maléique et maléate de méthyle. Ce processus de décomposition est d'autant plus vraisemblable que l'hydrogénation catalytique en présence de nickel de Raney du liquide obtenu après chauffage de l'anhydride endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthalique avec l'alcool éthylique, permet d'isoler du succinate d'éthyle⁽²⁰⁾. Ceci s'expliquerait donc par les réactions suivantes :

(17) O. DIELS et SIGURD, *J. Prakt. Chem.*, 1940, **156**, 285.

(18) SUDBOROUGH et ROBERT, *J. Chem. Soc.*, 1905, **87**, 1844.

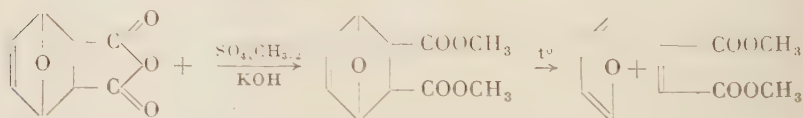
(19) THOMAS et SUDBOROUGH, *J. Chem. Soc.*, 1912, **101**, 327.

(20) CONTZEN et CROWET, *Bull. Soc. Chim. belge*, 1926, **35**, 165.



Esters neutres méthyliques. — Pour préparer les esters neutres méthyliques des acides endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthaliques la voie la plus directe était la condensation diénique entre le maléate de méthyle et le furanne. La facilité relative (10 heures à 100°) avec laquelle on obtient le produit d'addition du furanne avec le diester méthylique de l'acide acétylène dicarboxylique ⁽³⁾ ⁽¹⁷⁾, qui peut être ensuite hydrogéné en diester saturé, permettait cet espoir. Mais, quelles que soient les conditions expérimentales : température (0°, 18°, 100°, 175°), avec ou sans solvant, la réaction n'a donné aucun résultat. Si Petrov ⁽²¹⁾ a réussi à condenser les maléates et fumarates de méthyle et d'éthyle sur certains diènes aliphatiques, en opérant dans le toluène et en chauffant à 170° en tube scellé pendant 20 heures, l'instabilité de nos produits d'addition rendait vaine l'application de cette réaction.

La seule voie possible était donc l'estérification à basse température de l'anhydride endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthalique sans l'emploi de la méthode azéotropique. Une première méthode faisant agir le méthylate de sodium sur cet anhydride, puis le sulfate de méthyle sur le dérivé ainsi obtenu n'a pas donné de résultats satisfaisants. Par contre, l'action directe du sulfate de méthyle sur l'anhydride endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthalique en solution dans une lessive de potasse de densité 1,340 (densité égale à celle du sulfate diméthylique, permettant une émulsion très fine du sulfate) a permis d'obtenir le résultat attendu. La réaction a lieu à température ambiante, en agitant de temps en temps à la main. Le diester méthylique cristallise au bout de 6 heures. La cristallisation complète est amorcée par une vigoureuse agitation dès qu'un cristal s'est formé. Ce diester est d'ailleurs décomposé par chauffage, en furanne et maléate de méthyle.



(21) PETROV, N. S. SOPOV et SBOONIEK, *Statéi obshchei Khim.*, 1953, **2**, 8539.

En possession du diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthalique, nous avons pu additionner sur la liaison éthylénique, l'hydrogène, les halogènes, des hydroxyles, en retrouvant par une voie plus simple certains composés déjà décrits et en opérant la synthèse de beaucoup d'autres.

Le diester neutre, en solution dans l'acétate d'éthyle, est hydrogéné catalytiquement à froid, sous pression normale, en présence de nickel de Raney. On obtient le diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 hexahydro *o*.phthalique, déjà préparé par Diels et Alder. Ce produit est extrêmement vésicant et sa pénétration est facilitée par les solvants comme l'acétate d'éthyle, le tétrahydrofuranne, l'éther... (voir note en fin de chapitre).

Pour obtenir le produit hydrogéné en évitant les dangers dus aux solvants, nous avons fait agir le sulfate de méthyle sur la nor-cantharidine en solution dans une lessive de potasse ($d = 1,34$). Le produit est difficile à extraire et le rendement est médiocre. De même, l'estérification azéotropique de la nor-cantharidine avec alcool méthylique, benzène et acide sulfurique, donne un rendement bien inférieur et la méthode est très longue.

L'addition d'halogènes, et spécialement du brome et du chlore, au diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthalique en solution chloroformique, se fait très aisément. Cette méthode paraît donc excellente pour la préparation des produits halogénés.

Avec le brome, on a pu isoler deux produits isomères, l'un insoluble dans le CHCl_3 et se formant en petite quantité, l'autre soluble dans le solvant et obtenu avec un rendement de 70 p. 100.

Dans l'addition du brome sur le diester méthylique en solution dans un mélange d'eau et d'acide acétique, le premier isomère ne se forme plus; le second, obtenu avec un rendement inférieur à celui de la première méthode, est cependant plus propre, mais la méthode est très longue (24 heures).

Si l'essai d'estérification de l'acide endoxo-3,6 dibromo-4,5 hexahydrophthalique par l'alcool méthylique par voie azéotropique, conduit au même résultat, le produit est beaucoup plus long à purifier.

Les mêmes réactions effectuées avec le chlore ne nous ont pas permis d'isoler les deux isomères dont la constitution stéréochimique n'a d'ailleurs pas été établie. La meilleure méthode est toujours celle de l'addition de chlore sur le diester méthylique endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthalique.

L'addition des acides hypohalogéneux au diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthalique, pouvait nous permettre de préparer des diesters à substitutions dissymétriques. Mais, tandis que le chlore agit sur le diester en solution aqueuse refroidie à 0° , en fixant les éléments de l'acide hypochloreux sur la double liaison et en donnant le diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 hydroxy-4 chloro-5 hexa-

hydrophthalique, l'application de cette méthode pour la fixation de l'acide hypobromeux n'a pu être réalisée : que ce soit par action du brome en solution aqueuse, du N.bromo-succinimide, de la N.bromo-urée, nous n'avons pu isoler du produit jaunâtre qui se forme, qu'un peu de diester méthylque de l'acide endoxo-3.6 dibromo-4.5 hexahydrophthalique déjà identifié.

L'addition de deux hydroxyles sur la double liaison éthylénique, par action de l'eau oxygénée en présence d'acide formique, devait conduire au diester méthylque de l'acide endoxo-3.6 dihydroxy-4.5 hexahydrophthalique. Mais le produit isolé est un *époxyde*, que nous avons mis en évidence par les nombreuses méthodes habituelles qui décèlent les époxy-1,2 : louche obtenu avec une solution aqueuse méthanolique de bromure de magnésium ⁽²²⁾ ⁽²³⁾ ⁽²⁴⁾ et avec l'éthérate de sodium ⁽²⁵⁾ ⁽²⁶⁾ ⁽²⁷⁾ ; réaction à chaud sur une solution de borate de soude colorée par la phtaléine ; coloration en rose du réactif de Schiff après oxydation de la solution acétique par le tétracétate de plomb, etc.

Les essais d'hydratation à chaud de l'époxyde, redonnent par refroidissement le composé de départ.

Pour essayer d'obtenir le diol, nous avons pensé estérifier azéotropiquement le diacide endoxo-3.6 dihydroxy-4.5 hexahydrophthalique, mais l'échec a été total.

Esters éthyliques. — L'extension de ces méthodes à la préparation des diesters éthyliques, n'a pu être réalisée de la même façon. L'action du sulfate diéthylique dans les conditions qui nous ont permis d'obtenir l'ester diméthylque à partir du sulfate diméthylque, n'a pas donné de résultat. Ceci tient sans doute à ce que le sulfate d'éthyle est un produit peu réactif en dehors de son emploi à l'échelle industrielle.

Aussi, nous ne pouvions penser opérer des additions sur la double liaison pour obtenir les dérivés saturés à fonction diester éthylique. Nous avons alors utilisé les méthodes azéotropiques d'estérification par l'alcool éthylique, de l'anhydride ou du diacide endoxo-3.6 hexahydrophthalique substitué en 4 et 5.

L'estérification complète de la nor-canthalidine est facile. Le produit blanc obtenu a un pouvoir vésicant très réduit en comparaison du diester méthylque correspondant.

L'estérification complète de l'acide endoxo-3.6 dibromo-4.5 hexahydrophthalique, donne un produit cristallisé se mettant facilement en surfusion et ce caractère se retrouve dans le dérivé dichloré correspondant préparé de la même manière.

⁽²²⁾ WURTZ, *Ann. Chim. Phys.*, 1863, **69**, 358.

⁽²³⁾ WURTZ, *C. R. Acad. Sci.*, 1860, **50**, 1197.

⁽²⁴⁾ PARISELLE, *Ann. Chim. Phys.*, 1911, **24**, 376.

⁽²⁵⁾ RIBAS et TOPIA, *An. Soc. Esp. Fis. Quim.*, 1932, **28**, 636.

⁽²⁶⁾ RIBAS et TOPIA, *An. Soc. Esp. Fis. Quim.*, 1932, **30**, 778.

⁽²⁷⁾ RIBAS et TOPIA, *An. Soc. Esp. Fis. Quim.*, 1932, **30**, 944.

Ce sont les seuls dérivés faciles à obtenir ; les autres essais tentés sur les composés dihydroxylés ou hydroxy-4 bromo 5 ... ont échoué.

De ces expériences on peut tirer quelques conclusions, sans pour autant connaître le mécanisme des opérations :

Tandis que l'estérification en présence d'acide sulfurique concentré et d'alcool des dérivés dihydrogénés, dichlorés et dibromés de la nor-canthalidine, conduit aux diesters attendus sans que l'acide subisse de modification structurale, la présence d'une ou deux fonctions hydroxyles change complètement le résultat, au point de rendre l'estérification impossible. Se forme-t-il transitoirement, par action de SO_4H_2 , un époxyde impossible à estérifier, comme nous l'avons déjà remarqué ? Ce problème n'est pas résolu et laisse la voie ouverte à d'autres recherches.

Note sur les précautions à prendre pour la manipulation des esters. — La protection par des gants de cuir semble plus efficace que par des gants de latex ou de plastique plus ou moins perméables aux solvants usuels.

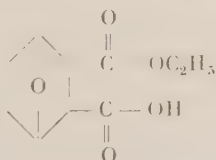
Il sera prudent de détruire tous les gants qui n'auront pas été nettoyés par lavage immédiat après contact avec une solution de diester dans un solvant volatil, car le solvant, en s'évaporant, laisse à l'intérieur du gant de fins cristaux ; ces cristaux provoquent des brûlures nécrosantes et douloureuses, longues à guérir, d'autant plus dangereuses qu'elles n'apparaissent en général qu'une dizaine d'heures après le contact. Elles ne laissent aucune cicatrice après guérison.

A l'inverse de la cantharidine qui, en solution acétonique, provoque en même temps que des brûlures des lésions rénales, le diester méthylique ne donne pas de signes de néphrite.

Néanmoins, l'étude physiologique et pharmacodynamique n'ayant pas été faite jusqu'à ce jour, il sera bon de considérer ces néphrites comme possibles et d'éviter le plus possible tous contacts cutanés avec ce produit et les autres dérivés.

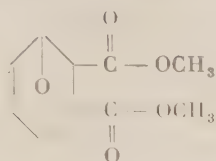
Partie expérimentale.

Ester acide d'éthyle de l'acide endoxo-3,6 hexahydroph talique ($\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{O}_5$) :



Dans un ballon de 500 cm^3 , on chauffe à léger reflux pendant 1 heure, 10 g de nor-canthalidine avec 225 cm^3 d'alcool éthylique. Par distillation on chasse le plus possible d'alcool. On obtient 9,3 g d'un produit

Diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydroph talique
($C_{10}H_{12}O_5$) :

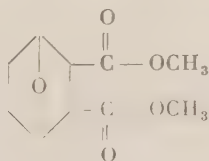


Dans un ballon de 1 litre à une tubulure, contenant 34 g de lessive de potasse de densité 1,34, on introduit, par petites portions, 10 g d'anhydride endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydroph talique finement pulvérisé (vésicant). Quand l'addition du produit est terminée et que le milieu est revenu à la température ambiante, on met, en une seule fois, 27,5 g de sulfate de méthyle fraîchement distillé sous vide. On agite mécaniquement pendant une dizaine de minutes seulement, pour éviter de déclencher une réaction trop rapide. Pendant les six heures nécessaires à la réaction, on se contentera d'agiter doucement quelques minutes de temps à autre. A la longue le milieu s'homogénéise, puis un précipité blanc se forme peu à peu. On agite alors énergiquement pour favoriser la cristallisation, le diester ayant tendance à donner des solutions sursaturées.

Après essorage et lavage avec un peu d'eau, on obtient 7 g d'un produit blanc recristallisable dans l'alcool méthylique. Ce corps est peu soluble dans l'eau, l'éther, le tétrahydrofuranne; il est soluble dans le benzène, le chloroforme et l'acétone. Par chauffage, il se décompose en furanne et maléate neutre de méthyle. Il fond à 119°. Le rendement est de 60 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 56,45 ; H, 6,20. — *Calc.* : C, 56,60 ; H, 5,66.

Diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 hexahydroph talique
($C_{10}H_{14}O_5$) :



a) **Hydrogénation catalytique du diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydroph talique.** — 3 g de diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydroph talique sont mis en suspension dans 20 cm³ d'acétate d'éthyle en présence de 1 g de nickel de Raney; l'hydrogénation est rapide : 310 cm³ d'hydrogène sont absorbés en 8 minutes (théoriquement : 325 cm³).

Après filtration du nickel, on chasse le solvant par distillation. L'acétate d'éthyle abandonne 2,5 g d'un produit bien cristallisé, très propre, fondant à 80°5. Le rendement est de 83 p. 100. Ce produit doit être manipulé avec une extrême précaution, en raison de son grand pouvoir vésicant.

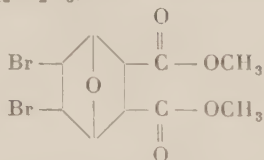
Anal. : Tr. p. 100 : C, 55,80 ; H, 6,10. — *Calc.* : C, 56,07 ; H, 6,14.

b) **Action du sulfate de méthyle sur l'anhydride endoxo-3,6 hexahydrophthalique.** — Dans un ballon à une tubulure, 5 g de nor-canthalidine sont dissous dans 13 g d'une lessive de potasse de densité 1,34. On ajoute 14 g de sulfate de méthyle. On agite de temps à autre. Après 7 heures de contact et chauffage 1/4 d'heure au bain-marie, on extrait à l'acétate d'éthyle. Le solvant séché sur sulfate de soude est évaporé sous vide. On obtient 2,5 g du diester précédent. Rendement : 31 p. 100.

c) **Estérification azéotropique de l'anhydride endoxo-3,6 hexahydrophthalique.** — Dans un ballon de 45 cm³ muni d'un réfrigérant ascendant, on chauffe à léger reflux pendant 12 heures, 2 g d'anhydride endoxo-3,6 hexahydrophthalique avec 2,30 g d'alcool méthylique, 0,50 g d'acide sulfurique concentré et 25 cm³ de benzène anhydre. Après avoir laissé refroidir, on lave avec une solution de carbonate de soude à 10 p. 100, puis à l'eau. On obtient ainsi 1,6 g du diester méthylique. Rendement : 57 p. 100.

d) **Action du sulfate de méthyle sur l'ester acide d'éthyle de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophthalique.** — Dans un ballon de 125 cm³ à une tubulure, muni d'un agitateur mécanique, contenant 8 g d'une solution de potasse ($d = 1,34$), on introduit par petites quantités et en agitant, 4 g d'ester acide d'éthyle endoxo-3,6 hexahydrophthalique finement pulvérisé (vésicant). Après refroidissement, on ajoute en 1/4 d'heure, en agitant, 6 g de sulfate de méthyle. On laisse en contact, en agitant doucement de temps en temps. Le milieu s'homogénéise peu à peu. Au bout de 6 heures, on extrait avec 100 cm³ d'acétate d'éthyle. Le produit d'extraction est séché pendant 12 heures sur SO₄Na₂. Après avoir chassé l'acétate d'éthyle par distillation, on laisse cristalliser. On obtient ainsi 1,5 g d'un produit qui est purifié par plusieurs recristallisations dans l'alcool éthylique (F. 79°). Le point de fusion et l'analyse montrent que cet ester n'est pas l'ester mixte de méthyle et d'éthyle espéré, mais le diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophthalique.

Diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 dibromo-4,5 hexahydrophthalique ($C_{10}H_{12}Br_2O_5$) :



a) Addition de brome au diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthalique en solution dans le chloroforme. — 5 g du diester méthylique pulvérisé (vésicant) dissous dans 20 g de chloroforme, sont introduits dans un ballon à deux tubulures de 250 cm³, muni d'un agitateur mécanique et d'un thermomètre. On refroidit à la glace et on fait tomber goutte à goutte, à l'aide d'une ampoule à brome, 3,70 g de brome en solution dans 4 cm³ de chloroforme. L'addition dure 1/2 heure ; la température ne dépasse pas 7°.

On isole deux produits : l'un, en petite quantité, insoluble dans le chloroforme, précipite au fond du ballon ; l'autre reste en solution dans le solvant. On les sépare par filtration. La couche chloroformique, lavée avec une solution à 10 p. 100 d'hyposulfite de soude puis à l'eau, est séchée sur sulfate de soude ; le chloroforme est chassé à froid dans le dessiccateur à vide. On obtient, avec un rendement de 69 p. 100, un produit blanc soluble dans les solvants usuels, facilement purifiable par recristallisation dans l'alcool éthylique ou le tétrachlorure de carbone, fondant à 112°5.

Si le chloroforme est chassé par distillation, on obtient un produit jaunâtre dont la purification est délicate.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 32,36 ; H, 3,50 ; Br, 43,00. — Calc. : C, 32,25 ; H, 3,22 ; Br, 43,01.

Le produit séparé par filtration est recristallisé dans l'alcool éthylique ; il se présente sous forme de fines aiguilles fondant à 205°5. Son analyse donne des résultats sensiblement identiques aux précédents :

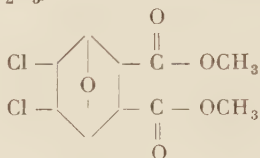
Anal. : Tr. p. 100 : C, 32,40 ; H, 3,25 ; Br, 42,60. — Calc. : C, 32,25 ; H, 3,22 ; Br, 43,01.

b) Addition de brome au diester méthylique endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthalique en solution dans un mélange eau-acide acétique. — Dans un erlenmeyer de 125 cm³, 2 g du diester méthylique finement pulvérisé sont mis en suspension dans 20 cm³ d'une solution aqueuse d'acide acétique à 50 p. 100. Avant la dissolution totale qui est lente, on ajoute 1,60 g de brome en solution dans 10 cm³ d'acide acétique. La dissolution de

l'ester devient rapidement complète. Au bout de 1/2 heure, un précipité blanc lourd, apparaît, qui va en augmentant. On laisse en contact 10 heures. La liqueur surnageante devient jaune pâle. Le produit est essoré, séché et recristallisé dans l'alcool éthylique. Il fond à 112°5. Le rendement est de 50 p. 100. Il peut être amélioré en concentrant les eaux mères par distillation sous vide.

c) Estérification azéotropique de l'acide endoxo-3,6 dibromo-4,5 hexahydrophthalique. — Dans un ballon de 125 cm³, on introduit 2,5 g d'acide endoxo-3,6 dibromo-4,5 hexahydrophthalique, 1,5 g d'alcool méthylique, 0,35 g d'acide sulfurique concentré et 25 cm³ de benzène anhydre. Le tout est chauffé à léger reflux pendant 12 heures. On laisse refroidir; la couche supérieure benzénique décantée, est lavée avec une solution à 10 p. 100 de carbonate de soude, puis à l'eau. Après séchage sur sulfate de soude, elle abandonne des cristaux fondant à 113° (rendement : 61 p. 100).

Diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 dichloro-4,5 hexahydrophthalique (C₁₀H₁₂Cl₂O₅) :

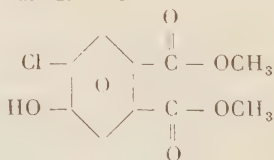


Addition de chlore sur le diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 Δ₄ tétrahydrophthalique en solution dans le chloroforme. — Technique semblable à celle de l'addition du brome.

A partir de 18 g d'ester et de 75 cm³ de chloroforme on obtient ainsi 15 g d'un produit cristallisé soluble dans l'alcool méthylique et l'alcool éthylique, que l'on peut recristalliser dans le tétrachlorure de carbone. Il fond à 114°. Le rendement est de 68 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 42,90 ; H, 4,10 ; Cl, 24,20. — Calc. : C, 42,55 ; H, 4,25 ; Cl, 24,82.

Diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 hydroxy-4 chloro-5 hexahydrophthalique (C₁₀H₁₃ClO₆) :

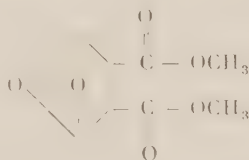


Dans un ballon de 125 cm³ à une tubulure, refroidi à la glace, on introduit une solution aqueuse de 5 g du diester méthylique de l'acide

endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydroph talique. En agitant mécaniquement, on y fait arriver lentement un courant de chlore ; un précipité blanc dépose au fond du ballon. Quand il ne se produit plus de précipitation, on essore, on lave le précipité avec un peu d'eau. Après recristallisation, on obtient un produit fondant à 184°. Le rendement est de 75 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 45,87 ; H, 5,35 ; Cl, 12,70. — Calc. : C, 45,45 ; H, 4,50 ; Cl, 13,25.

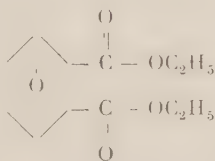
Diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 époxy-4,5 hexahydroph talique (C₁₀H₁₂O₆) :



Dans un erlenmeyer de 125 cm³, on introduit 10 g du diester méthylique endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydroph talique finement pulvérisé (vésicant), avec 12 cm³ d'eau oxygénée à 110 volumes et 5 cm³ d'acide formique. La dissolution du diester est lente ; elle demande environ une journée. De la solution ainsi obtenue se séparent peu à peu des cristaux. Au bout de 10 jours on en isole 4,25 g. En chassant sous vide le solvant, on récupère 3,5 g de produit que l'on ajoute au précédent. Le diester ainsi obtenu est recristallisé dans environ cinq fois son poids d'alcool méthylique ; il est insoluble dans l'éther, soluble dans le tétrahydrofuranne. Il fond à 146°. Rendement : 72 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 52,85 ; H, 5,45. — Calc. : C, 52,63 ; H, 5,26.

Diester éthylique de l'acide endoxo-3,6 hexahydroph talique (C₁₂H₁₈O₅) :

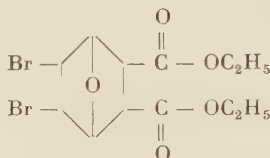


Dans un ballon de 250 cm³ muni d'un réfrigérant ascendant, on chauffe à léger reflux pendant 12 heures, un mélange de 8,40 g d'anhydride endoxo-3,6 hexahydroph talique, de 14 g d'alcool éthylique, de 1,40 g d'acide sulfurique concentré et de 85 cm³ de benzène anhydre. Après refroidissement, la couche benzénique surnageante est décantée, lavée avec 50 cm³ d'une solution à 10 p. 100 de carbonate de soude, puis avec autant d'eau. Elle est séchée 16 heures sur sulfate de soude.

On distille le benzène et le reste est évaporé dans un dessiccateur à vide. On obtient 9 g d'un produit blanc, très soluble dans les solvants organiques, recristallisable dans l'alcool éthylique et fondant à 47°. Le rendement est de 71 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 59,75 ; H, 7,55. — Calc. : C, 59,65 ; H, 7,38.

Diester éthylique de l'acide endoxo-3,6 dibromo-4,5 hexahydro-phtalique ($C_{12}H_{16}Br_2O_5$) :

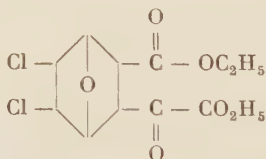


Même technique que celle employée pour le diester éthylique de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophthalique.

A partir de 58 g d'acide endoxo-3,6 dibromo-4,5 hexahydrophthalique, de 80 g d'alcool éthylique, de 10 cm³ de SO₄H₂ concentré et de 540 cm³ de benzène anhydre, on obtient par distillation 40 g d'un produit bouillant à 234°-236°. Ce produit se trouble à la longue et cristallise sous la forme d'un produit blanc, soluble dans le tétrachlorure de carbone et dans l'alcool méthylique, fondant à 63°5, après recristallisation dans l'alcool éthylique. Le rendement est de 75 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 35,95 ; H, 4,15 ; Br, 39,15. — Calc. : C, 36,00 ; H, 4,00 ; Br, 40,00.

Diester éthylique de l'acide endoxo-3,6 dichloro-4,5 hexahydro-phtalique ($C_{12}H_{16}Cl_2O_5$) :



Même méthode que celle employée précédemment. A partir de 12,5 g d'acide endoxo-3,6 dichloro-4,5 hexahydrophthalique, 0,7 g d'acide sulfurique concentré et 50 cm³ de benzène anhydre, on obtient 9,2 g d'un produit cristallisé. F. 57°5. Rendement 67 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 46,60 ; H, 5,55 ; Cl, 21,75. — Calc. : C, 46,30 ; H, 5,10 ; Cl, 21,83.

CHAPITRE III

Réduction des esters neutres
par l'hydrure de lithium-aluminium.

I

En général, la réduction par LiAlH_4 n'affecte pas les doubles liaisons. Lorsqu'au cours d'une réaction la liaison est hydrogénée, cette saturation accidentelle est due à la présence, soit d'une conjugaison, soit — en α de la double liaison — de substituants qui activent cette liaison. C'est le cas du cyclohexène substitué ⁽²⁸⁾ ⁽²⁹⁾ ⁽³⁰⁾ ⁽³¹⁾ ⁽³²⁾ ⁽³³⁾ ⁽³⁴⁾.

Les époxydes 1-4 ne sont pas réduits par LiAlH_4 . Dans tous les exemples de réduction de dérivés furanniques et benzofuranniques, le pont oxydique est conservé ⁽³⁵⁾ ⁽³⁶⁾ ⁽³⁷⁾.

Au contraire, les fonctions acide, anhydride et ester sont réduites en fonction alcool primaire et la réduction s'effectue très spécialement avec de très bons rendements sur les esters ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾. La réduction de diesters conduit donc aux diols correspondants. Dans ce cas, de nombreux chimistes ont cherché à rendre sélective cette réduction, soit en mettant à profit l'encombrement stérique, mais LiAlH_4 y est peu sensible, soit en opérant à basse température ⁽³⁷⁾ ⁽⁴⁰⁾ ⁽⁴¹⁾, soit en utilisant des quantités ménagées d'hydrure métallique en solution dans l'éther ⁽⁴²⁾.

Les résultats de ces travaux, d'ailleurs peu probants, nous ont guidé dans les essais de réduction de nos dérivés par LiAlH_4 .

⁽²⁸⁾ DREIDING, A. S. et A. HARTMANN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 939.

⁽²⁹⁾ MOUSSERON, M. R. JACQUIER, M. MOUSSERON-CANET et R. ZAYDOUN, *Bull. Soc. Chim.*, 1952, **49**, 1042.

⁽³⁰⁾ JACQUIER et ZAYDOUN, *Bull. Soc. Chim.*, 1952, **49**, 698.

⁽³¹⁾ MOUSSERON, M. R. JACQUIER, M. MOUSSERON-CANET et R. ZAYDOUN, *C. R. Acad. Sci.*, 1952, **252**, 177.

⁽³²⁾ H. B. HEUBERT et G. WOODS, *J. Chem. Soc.*, 1952, 1150.

⁽³³⁾ H. B. HEUBERT, B. L. SCHAW et G. WOODS, *J. Chem. Soc.*, 1952, 1154.

⁽³⁴⁾ K. ZIEGLER, *Angew. Chem.*, 1952, **64**, 323.

⁽³⁵⁾ H. ROPOHORT et R. M. BONNER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 2872.

⁽³⁶⁾ P. KARRER et G. WIDMARK, *Helv. Chim. Acta*, 1951, **34**, 34.

⁽³⁷⁾ R. F. NYSTROM et W. G. BROWN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 2548.

⁽³⁸⁾ HOCHSTEIN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1949, **71**, 305.

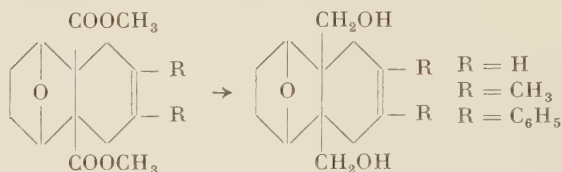
⁽³⁹⁾ R. F. NYSTROM et W. G. BROWN, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1947, **69**, 1197.

⁽⁴⁰⁾ F. SORM et U. VRAÏY (travaux non publiés) et J. RUDERGER, M. PERLES et M. PROVITA, *Chem. Listy*, 1951, **45**, 346.

⁽⁴¹⁾ J. H. BRIEL, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1951, **73**, 847.

⁽⁴²⁾ PAPINEAU COUTURE, G. E. RICHARDSON et G. A. GRANT, *Canad. J. Research*, 1949, **27 B**, 902.

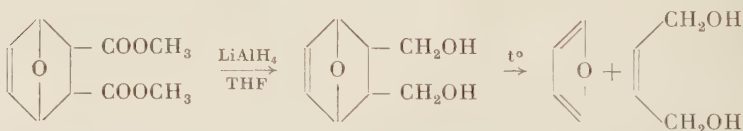
Les exemples de réduction dans les séries endoxo, endométhylène et endoéthylène, sont très peu nombreux. Ils intéressent surtout les dérivés ne possédant pas de liaison double en β du pont envisagé. Ainsi, la réduction dans l'éther du diester éthylique de l'acide endoéthylène-3,6 hexahydrophthalique ⁽⁴³⁾, donne le diol attendu. De la même façon, on a réduit en diols les produits d'addition du butadiène ou de ses dérivés substitués sur le diester méthylique de l'acide cis endoxo-3,6 Δ_1 tétrahydrophthalique ⁽⁴⁴⁾.



L'application de ces réductions à nos diesters a donné des résultats assez curieux :

1) Dans la réduction du *diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthalique*, la double liaison et le pont oxydique sont respectés, mais la nature du solvant réactionnel joue un rôle sélectif qui permet la réduction d'une seule fonction ou des deux fonctions esters.

La réduction du diester en suspension dans l'éther ne porte que sur une seule fonction : on obtient un ester alcool difficile à isoler à l'état pur. Par contre, dans les conditions ordinaires, les deux fonctions du diester en suspension dans le tétrahydrofurane sont réduites en fonctions alcool primaire. Le produit obtenu est visqueux et très soluble dans l'eau. Il ne cristallise pas et ne peut être distillé, car il se scinde en furanne et butène-diol.



Tous les produits obtenus ont été caractérisés par leurs dérivés cristallisés (naphtyluréthanes), et leur structure a été établie par l'hydrogénation catalytique qui conduit aux dérivés endoxo-3,6 hexahydrophthaliques.

2) Cette même sélectivité a été observée dans la réduction du diester méthylique de l'acide cis endoxo-3,6 hexahydrophthalique par LiAlH_4 .

⁽⁴³⁾ J. WILLIAM, BOILEY et W. B. LAWSON, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1957, **79**, 1444.

⁽⁴⁴⁾ G. STOCK, E. E. VAN TAMELEN, L. J. FRADMON et A. W. BURGSTALLER, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1953, **75**, 384.

En suspension dans l'éther, une seule fonction ester est réduite et l'ester alcool cristallise très bien. En solution dans le tétrahydrofuranne, la réduction est complète et l'action de la chaleur ne provoque plus de scission moléculaire. Par distillation, on obtient le glycol, accompagné d'un autre produit que nous n'avons pu identifier, mais qui pourrait être un oxyde interne de glycol.

L'agressivité du diester méthylque de l'acide endoxo-3.6 hexahydrophthalique ne nous a pas permis de préparer en grandes quantités les produits de réduction et nous n'avons pu faire une étude approfondie de ces produits. Nous les avons donc préparés plutôt par hydrogénation catalytique des produits éthyléniques : esters alcools et diols, dont la difficulté d'extraction a été indiquée plus haut.

Cette réduction sélective des diesters dans l'éther n'avait pas été remarquée jusqu'ici. La réaction s'opère à la température ambiante, sans précaution spéciale et sans utiliser de quantités ménagées d'hydrure métallique. On peut à peine invoquer l'empêchement stérique ou la solubilité dans le solvant réactionnel. La sélectivité serait due uniquement à la nature du solvant. On a noté, en effet, que la chaleur dégagée au cours de la réaction dans l'éther était négligeable, tandis qu'elle est très notable dans le tétrahydrofuranne et il y a même intérêt à entretenir, par une addition rapide de l'ester, une réaction vive, car le rendement en glycol est très nettement influencé par l'abaissement de la température.

Une semblable influence du solvant a été constatée par L. Eliel ⁽⁴⁵⁾ au cours de la réduction de l'ester acide de méthyle de l'acide acétoxy-3 phthalique et par d'autres chimistes dans la réduction des anhydrides. Dans ces cas, la réduction s'arrête au stade lactone. Cependant, avec l'ester acide de méthyle de l'acide chloro-3 phthalique, suivant l'isomère envisagé, on peut obtenir soit la lactone, soit le glycol. Ces résultats ont été décrits à nouveau par Mme Chrétien-Bessières ⁽⁴⁶⁾.

Nous n'avons pu étudier les réductions de nos anhydrides et de nos esters acides, car la réaction provoque la formation de dérivés très agressifs qui nous ont obligé à abandonner nos essais.

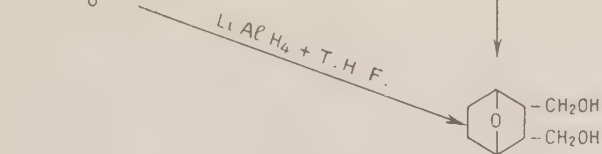
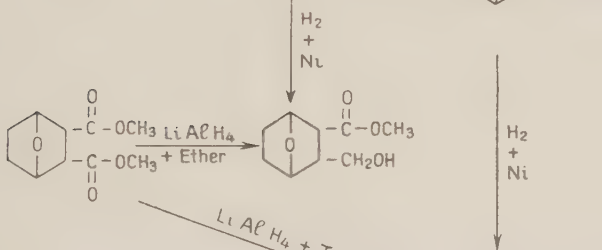
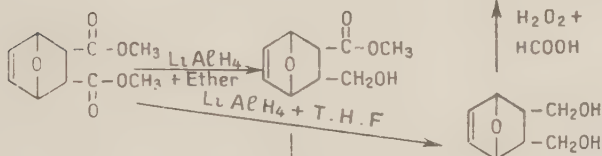
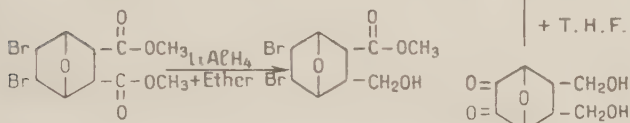
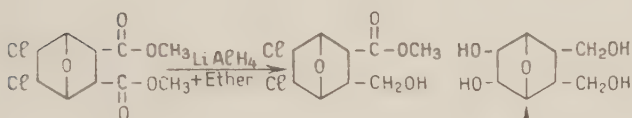
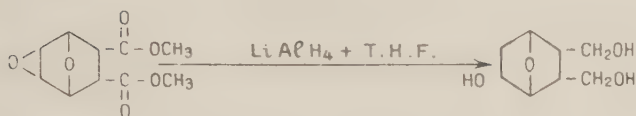
II

La double liaison des esters alcools et des diols endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthaliques garde ses propriétés d'addition. En effet, l'hydrogénation catalytique de ces produits est facile et c'est, nous l'avons vu, la meilleure voie d'obtention — et la moins dangereuse — des esters alcools et des diols endoxo-3,6 hexahydrophthaliques.

(45) E. L. ELIEL, A. W. BURGSTALLER, D. E. RIVARD et L. HAFELE, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 5093.

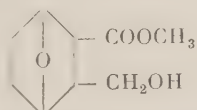
(46) Y. CHRÉTIEN-BESSIÈRES, *Ann. Chim.*, 1957, **5-6**, 301.

TABLEAU C



Partie expérimentale.

Ester méthylique de l'acide méthylol-2 endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrobenzoïque ($C_9H_{12}O_4$) :



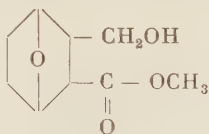
Dans un ballon de 250 cm³ muni d'un réfrigérant ascendant surmonté d'un tube à chlorure de calcium, on met 1 g d'hydruure de lithium-alu-

minium en solution dans 20 cm³ d'éther anhydre. En agitant mécaniquement, on introduit, par petites portions, 5 g de diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophtalique finement pulvérisé. La réaction est faiblement exothermique. Après avoir agité pendant 4 heures et chauffé 1/2 heure au bain-marie à 45°, on ajoute le minimum d'eau nécessaire pour détruire l'excès d'hydrure et le complexe formé au cours de la réaction.

La partie liquide est séparée de la partie solide par filtration sur Buchner. La couche supérieure étherée, décantée, séchée sur sulfate de sodium est évaporée sous vide. Elle abandonne une petite quantité d'un produit blanc. D'autre part, le précipité resté sur le Buchner est traité par 60 cm³ d'acétone, au bain-marie à 60°. Après filtration, séchage sur sulfate de sodium, évaporation sous vide, on obtient un produit blanc que l'on ajoute au précédent. Ce qui donne, au total, 2 g d'un produit hygroscopique, à odeur aromatique, très soluble dans l'eau, l'alcool méthylique, l'alcool éthylique, le chloroforme, l'acétone. Il n'a pas pu être purifié. F. 96°-98°. Rendement : 45 p. 100.

Anal. Tr. p. 100 : C, 59,35 ; H, 7,42 ; OCH₃, 17,30. — Calc. : C, 58,69 ; H, 6,52 ; OCH₃, 16,84.

Ester méthylique de l'acide méthylol-2 endoxo-3,6 hexahydrobenzoïque (C₉H₁₄O₄) :



(Manipulation dangereuse : produit très vésicant).

a) Réduction du diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophthalique. — Dans un ballon de 1 litre à deux tubulures, muni d'un réfrigérant ascendant garni d'un tube à chlorure de calcium, on introduit 1,4 g d'hydrure de lithium-aluminium, dissous dans 40 cm³ d'éther anhydre. A l'aide d'une ampoule à brome, on fait tomber goutte à goutte une solution de 10 g de diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophthalique en solution dans 300 cm³ d'éther. On agite mécaniquement durant cette addition qui dure 2 heures (La solution du diester ayant tendance à cristalliser, l'ampoule à brome est chauffée à l'aide d'une résistance électrique). L'addition étant terminée, après avoir remplacé le tube à chlorure de calcium par un long tube en verre, pour éviter les risques d'incendie dus au dégagement d'hydrogène formé au cours de la décomposition de l'excès d'hydrure de lithium-aluminium, on fait tomber goutte à goutte 30 cm³ d'eau. La réaction est violente au début et le précipité pulvérulent qui était en suspension se prend en

une masse gélatineuse qui se rassemble dans la couche aqueuse inférieure. On ajoute alors, goutte à goutte, 25 cm³ d'acide sulfurique à 20 p. 100. Le précipité se dissout. Le contenu du ballon est mis dans une ampoule à décanter ; la couche étherée surnageante est séchée sur sulfate de sodium pendant 8 heures. Le plus possible d'éther est chassé au B. M. et le résidu est évaporé dans un dessiccateur à vide.

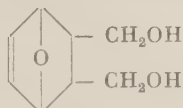
On recueille ainsi 4 g d'un produit cristallisé, hygroscopique, d'odeur agréable, soluble dans le benzène, l'éther, l'acétate d'éthyle, l'acétone, le tétrachlorure de carbone, l'alcool méthylique et recristallisable dans l'alcool éthylique en donnant des cristaux fondant à 69°. Le rendement est de 49 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 57,00 ; H, 7,05 ; OCH₃, 17,00. — Calc. : C, 58,06 ; H, 7,52 ; OCH₃, 16,66.

b) Hydrogénation catalytique de l'ester méthylique de l'acide méthylol-2 endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydroph talique. — 1 g d'ester méthylique de l'acide méthylol-2 endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydroph talique en solution dans 10 g d'acétate d'éthyle est hydrogéné en présence de nickel de Raney. 115 cm³ d'hydrogène sont absorbés (théoriquement : 120 cm³) en 20 minutes.

Après avoir filtré le nickel et évaporé l'acétate d'éthyle dans un dessiccateur à vide, on obtient 0,60 g d'un produit recristallisable dans l'alcool éthylique et fondant à 69°5, identique à celui obtenu dans la préparation précédente. Le rendement est de 60 p. 100.

Diméthylol-1,2 endoxo-3,6 cyclohexène-4 (C₈H₁₂O₃) :



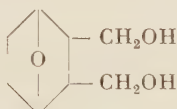
Dans un ballon de 1 litre à deux tubulures, muni d'un agitateur mécanique, d'un thermomètre et d'un réfrigérant ascendant garni d'un tube à chlorure de calcium, on introduit 10,5 g d'hydruure de lithium-aluminium en solution dans 500 cm³ de tétrahydrofuranne. 50 g du diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydroph talique finement pulvérisé (vésicant) sont ajoutés par petites quantités. La réaction est vive et exothermique pendant toute la durée de l'opération. La température ne doit pas dépasser 40°, sans toutefois lui être inférieure. L'addition dure 1 heure. On continue à agiter pendant 3 heures après la fin de l'addition. On remplace alors le tube à chlorure de calcium par un long tube en verre et on introduit, goutte à goutte, 120 cm³ d'eau. Une masse jaunâtre, gélatineuse, se rassemble dans la couche inférieure aqueuse, que l'on dissout dans 180 cm³ d'acide sulfurique à

20 p. 100. L'addition d'acide doit être lente, sinon le précipité ne se dissout pas en totalité et il reste des cristaux d'alun de lithium et de potassium, séparables par filtration. Le filtrat est relargué par le carbonate de potassium. Après deux jours de contact le tétrahydrofuranne est évaporé dans un dessiccateur à vide contenant du chlorure de polyvinyle. On obtient 24 g d'un produit visqueux, très soluble dans l'eau et décomposable par la chaleur. Le rendement est de 64 p. 100.

Dinaphtyluréthane du diméthylol-1,2 endoxo-3,6 cyclohexène-4 ($C_{30}H_{26}N_2O_5$). — 1 g du glycol précédent et 2 g d'isocyanate d' α -naphthyle sont introduits dans un tube en verre pyrex fermé par un tampon de laine de verre. Deux couches se séparent; on agite; la réaction étant lente, on chauffe avec précaution au bain-marie à 50° pendant 20 minutes; la masse s'éclaircit et devient mauve; on laisse au repos pendant 3 jours. On obtient une masse très dure, contenant un peu de dinaphtylurée que l'on sépare de la dinaphtyluréthane par extraction par 30 cm³ de chloroforme. On évapore sous vide; le résidu visqueux est recristallisé dans l'alcool éthylique. Le produit obtenu, légèrement violet, fond à 184°5.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 72,25 ; H, 5,50 ; N, 5,70. — *Calc.* : C, 72,87 ; H, 5,26 ; N, 5,66.

Diméthylol-1,2 endoxo-3,6 cyclohexane ($C_8H_{14}O_3$) :



a) **Hydrogénation catalytique du diméthylol-1,2 endoxo-3,6 cyclohexène-4.** — 15,20 g de diméthylol-1,2 endoxo-3,6 cyclohexène-4 dissous dans 300 cm³ d'acétate d'éthyle en présence de 3 g de nickel de Raney, sont hydrogénés à la température ambiante sous pression normale. On utilise 2,100 litres (théorie : 2,150 litres) d'hydrogène, absorbés en 11 heures. On obtient alors 14 g d'un produit visqueux jaunâtre. Le rendement est de 91 p. 100.

Au bout de 6 semaines, le produit n'ayant pas cristallisé, 10 g sont distillés à nouveau sous 20 mm. On recueille :

Jusqu'à 95° : 0,60 g ; de 95° à 100° : 4,30 g (A) ; de 100° à 177° : quelques gouttes et à 177° : un liquide (B) cristallisant dans la colonne et le réfrigérant. Nous en avons recueilli 1,10 g. Mais une petite quantité adhérant aux parois de l'appareil n'a pu être récupérée.

Ce produit B, après deux cristallisations dans l'alcool éthylique, fond à 104°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 60,20 ; H, 8,86. — Calc. p. $C_8H_{14}O_3$: C, 60,75 ; H, 7,60.

Après deux rectifications du liquide A, on isole un produit qui n'a pas été identifié d'une façon certaine, mais il semble que nous ayons affaire à l'oxyde interne du glycol.

E_{17} : 99°-100° ; n_D^{19} : 1,4710 ; d_4^{19} : 1,1310 ; R. M. : Tr. : 35,10 ; Calc. : 35,83.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 66,85 ; H, 8,50. — Calc. p. $C_8H_{12}O_2$: C, 68,57 ; H, 8,56.

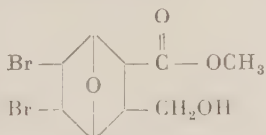
b) Réduction du diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophthalique par $LiAlH_4$ (Manipulation très dangereuse).

Technique décrite pour la préparation du diméthylol-1,2 endoxo-3,6 cyclohexène-4. On obtient 0,95 g d'un produit visqueux non cristallisable et non analysé, mais identifié par sa dinaphtyluréthane, préparée suivant la méthode déjà décrite.

Dinaphtyluréthane du diméthylol-1,2 endoxo-3,6 cyclohexane ($C_{30}H_{28}N_2O_5$). — F. 196°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 71,95 ; H, 6,20 ; N, 5,60. — Calc. : C, 72,58 ; H, 5,64 ; N, 5,64.

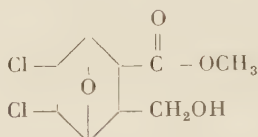
Ester méthylique de l'acide méthylol-2 endoxo-3,6 dibromo-4,5 hexahydrobenzoïque ($C_9H_{12}Br_2O_4$) :



Technique décrite pour la préparation de l'ester méthylique de l'acide méthylol-2 endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrobenzoïque. A partir de 1,50 g d'hydruide de lithium-aluminium en solution dans 600 cm³ d'éther et de 11,5 g d'ester méthylique de l'acide endoxo-3,6 dibromo-4,5 hexahydrophthalique on obtient 4,5 g d'un produit cristallisé, légèrement jaunâtre, purifié par cristallisation dans l'alcool méthylique. Il fond à 106°. Le rendement est de 43 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 31,35 ; H, 3,45 ; Br, 46,35. — Calc. : C, 31,39 ; H, 3,48 ; Br, 46,51.

Ester méthylique de l'acide méthylol-2 endoxo-3,6 dichloro-4,5 hexahydrobenzoïque ($C_9H_{12}Cl_2O_4$) :



Même technique à partir de 10 g de diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophthalique.

On obtient 3,5 g d'un produit cristallisé rougeâtre, que l'on recristallise dans l'alcool éthylique. Il fond à 122° . Le rendement est de 39 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 42,65; H, 4,15; Cl, 27,75. — Calc. : C, 42,35; H, 4,70; Cl, 27,82.

Diméthylol-1,2 endoxo-3,6 dione-4,5 cyclohexane ($C_8H_{10}O_5$) :



Dans un ballon de 500 cm³ à deux tubulures, muni d'un thermomètre plongeant dans la masse, on introduit 80 cm³ d'acide formique à 84 p. 100 et 19 cm³ d'eau oxygénée à 110 vol. En agitant mécaniquement, on verse, goutte à goutte, 26 g de diméthylol-1,2 endoxo-3,6 cyclohexène-4. La réaction est faiblement exothermique, la température s'élève à 33° . Après 4 heures d'agitation, on filtre et on chasse le solvant sous vide. Au bout de 2 jours, les cristaux formés sont essorés sur Buchner.

On obtient 8,5 g d'un produit cristallisé, blanc (rendement 28 p. 100) et 1 g d'un produit liquide très visqueux. Les cristaux sont purifiés par recristallisation dans l'alcool éthylique (F. 99° - 100°).

Anal. : Tr. p. 100 : C, 52,55; H, 5,35. — Calc. : C, 51,61; H, 5,37.

Le produit liquide donne avec l'isocyanate d' α -naphtyle un dérivé cristallisé de formule $C_{28}H_{26}N_2O_6$ fondant à 145° ; ce serait la dinaphtyluréthane d'un éther-oxyde interne du diméthylol-1,2 endoxo-3,6 dihydroxy-4,5 cyclohexane.

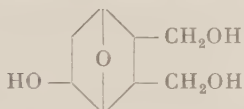
Anal. : Tr. p. 100 : C, 69,60; H, 4,90; N, 5,75. — Calc. : C, 69,13; H, 5,37; N, 5,76.

Diméthylol-1,2 endoxo-3,6 dihydroxy-4,5 cyclohexane ($C_8H_{14}O_5$):

A partir de 4 g du diméthylol-1,2 endoxo-3,6 dione-4,5 cyclohexane et de 0,5 g d'hydrure de lithium-aluminium en solution dans 70 cm³ de tétrahydrofuranne, on obtient 1 g d'un liquide visqueux qui n'a pas été isolé à l'état pur, ni donc analysé, mais identifié par une tétranaphtyluréthane.

Tétranaphtyluréthane du diméthylol-1,2 endoxo-3,6 dihydroxy-4,5 cyclohexane ($C_{52}H_{42}N_4O_9$). — F. 123° (recristallisé dans l'alcool éthylique).

Anal. : Tr. p. 100 : C, 71,15 ; H, 4,85 ; N, 6,60. — Calc. : C, 72,06 ; H, 4,80 ; N, 6,46.

Diméthylol-1,2 endoxo-3,6 hydroxy-4 cyclohexane ($C_8H_{14}O_4$) :

A partir de 4,25 g du diester méthylique de l'acide endoxo-3,6 époxy-4,5 hexahydrophthalique finement pulvérisé, de 1,50 g d'hydrure de lithium-aluminium, de 240 cm³ de tétrahydrofuranne, on obtient, par la méthode ordinaire, 2 g (rendement : 66 p. 100) d'un produit visqueux, non analysable, mais identifié par sa trinaphtyluréthane.

Trinaphtyluréthane du diméthylol-1,2 endoxo-3,6 hydroxy-4 cyclohexane ($C_{41}H_{35}N_3O_7$). — F. 154°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 74,15 ; H, 4,85 ; N, 6,02. — Calc. : C, 73,71 ; H, 5,13 ; N, 6,17.

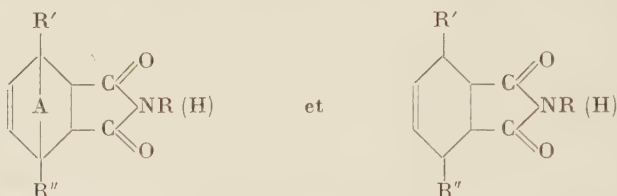
CHAPITRE IV**Comparaison de certaines propriétés
de l'anhydride phthalique et de la nor-canthalidine.**

Les anhydrides endoxo-3,6 tétra (et hexa) hydrophthaliques et leurs dérivés de substitution, offrent de nombreuses possibilités de réaction de condensation, comparables à celles de l'anhydride phthalique. Nous

avons donc essayé, suivant les méthodes classiques, de condenser avec ces anhydrides, les amines, les phénols et les diphénols, pour obtenir des produits analogues aux imides, phthaléines et fluorescéines et comparer certaines de leurs propriétés.

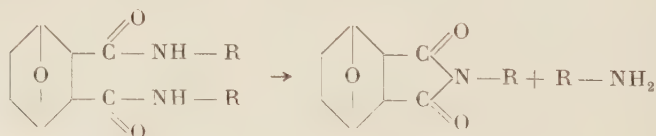
I

Erhard Prell ⁽⁴⁷⁾ ⁽⁴⁸⁾ a préparé, par action du carbonate d'ammonium, de l'ammoniaque ou des amines sur les anhydrides, des imides instables du type :



dont la décomposition aboutit à des maléines N-substituées, par un mécanisme analogue à celui de la scission des composés d'addition diéniques de Diels et Alder. Dans ces imides instables, A représente une chaîne carbonée ou un oxygène et, dans ce dernier cas, si R' et R'' sont des hydrogènes, le composé devient l'imide de l'acide endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophtalique. Cet imide fondant à 154° se scinde facilement en maléine imide et furanne.

Pour éviter ces scissions, Melnikov ⁽⁴¹⁾ hydrogène d'abord en présence de Pt ou Pd, les produits d'addition du furanne et du sylvanne avec l'anhydride maléique, puis condense le produit d'hydrogénation avec les amines en solution dans le dioxane. Les diamides isolés sont transformés en imides par chauffage :



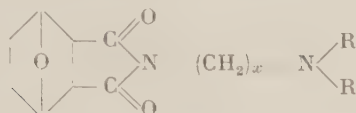
R = CH₃, C₂H₅, C₆H₅...

Plus récemment, Geschickter ⁽⁴⁹⁾ a préparé par les mêmes méthodes quelques imides spéciaux du type :

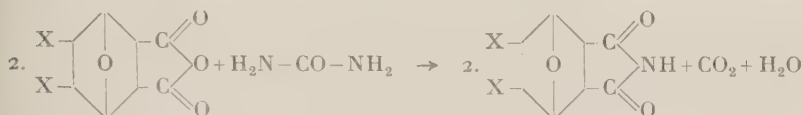
⁽⁴⁷⁾ E. J. PRELL et U. S. Rubber Co., U. S. P. 2 524 136, 3 octobre 1950.

⁽⁴⁸⁾ E. J. PRELL et U. S. Rubber Co., U. S. P. 2 676 179, 20 avril 1954.

⁽⁴⁹⁾ GESCHICKTER, *Medical Research ind. B. P.* 770624-5, 20 mars 1957.



Ayant obtenu des dérivés substitués en 4-5 de l'anhydride endoxo-3,6 hexahydrophthalique, nous avons essayé, avant la parution des Brevets de Erhard Prell et Geschickter, de préparer des imides, en chauffant au bain d'huile un mélange intime de l'anhydride (ou de l'acide) et d'urée, tout en faisant varier la température de ce bain suivant le point de fusion plus ou moins élevé de l'anhydride ou de l'acide :



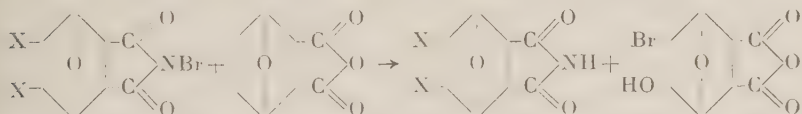
X = H, Br, Cl.

La réaction est terminée lorsque CO_2 ne se dégage plus.

Tous ces composés étant hydrolysables par les alcalis dilués, le dégagement d'ammoniac permet leur dosage.

La substitution de l'hydrogène mobile de l'imide par des atomes d'halogène peut se faire suivant la méthode employée par Ziegler⁽³⁴⁾ pour préparer le N-bromo-succinimide, en dissolvant l'imide dans une solution alcaline et en faisant agir le brome.

Les dérivés N-bromés sont des agents de bromation analogues au N-bromo-succinimide⁽⁵⁰⁾ : ils permettront notamment de fixer l'acide hypobromeux sur l'anhydride endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydrophthalique.



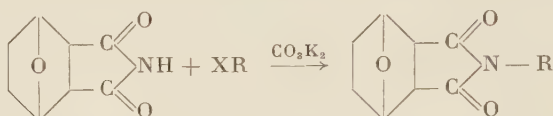
Seul le dérivé N-chloré de l'imide endoxo-3,6 hexahydrophthalique a pu être obtenu par action d'une solution saturée de chlorure de chaux. L'essai avec les imides dichlorés et dibromés n'a pas permis d'isoler les dérivés N-chlorés correspondants, tandis que les dérivés N-bromés de ces mêmes imides ont été facilement préparés.

Les imides substitués peuvent être obtenus par la méthode de Gabriel, en faisant agir les halogénures d'alcoyles sur le dérivé potassé de l'imide. L'hydrolyse conduit alors aux amines primaires et spécialement aux amines éthyléniques, dont la préparation décrite par Riobé et Cottin est délicate et plus difficile à partir du phthalimide⁽⁵¹⁾.

⁽⁵⁰⁾ C. O. GUSS et R. ROSENTHAL, *J. Amer. Chem. Soc.*, 1955, **77**, 2549.

⁽⁵¹⁾ O. RIOBÉ et H. COTTIN, *C. R. Acad. Sci.*, 1955, **240**, 1783.

Les conditions d'expérience de la synthèse de Gabriel ont été modifiées : on peut opérer avec ou sans solvant, en présence de CO_3K_2 ou de KOH alcoolique. Nous avons utilisé une méthode dans laquelle imide et halogénure réagissent en présence de CO_3K_2 et sans solvant. L'alcalinité du milieu ne nous ayant pas permis de préparer les imides substitués des dérivés halogénés en 4 et 5, nous nous sommes limités à la nor-canthalidine.



Cette méthode qui n'exige pas l'isolement du dérivé potassé intermédiaire évite les pertes d'imide et, de plus, elle est plus rapide. Cette rapidité dépend d'ailleurs à la fois de l'imide et de l'halogénure. Non seulement la mobilité de l'halogène ou de l'hydrogène liés à l'azote, mais encore le point de fusion de l'imide et le point d'ébullition de l'halogénure, entrent en ligne de compte. Plus le point de fusion de l'imide est bas, plus la réaction pourra se faire à basse température. Plus le point d'ébullition de l'halogénure est élevé, plus la réaction se fait facilement.

Notre étude a consisté à comparer les vitesses de réaction des halogénures d'alcyle avec les imines phthaliques et nor-canthalidiniques. Riobé et Cottin ont montré qu'avec les halogénures de pentène-4 yle, d'*n*-hexène-4 yle, la synthèse de Gabriel est longue et exige un chauffage prolongé dans les fractions de pétrole à haut point d'ébullition (180°). De fait, le *N*-benzylimide et le *N*-hexylimide de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophthalique se préparent avec un rendement très supérieur et à une température beaucoup plus basse que les mêmes imides phthaliques. L'allylimide et le pentène-4 ylimide, presque impossibles à obtenir dans la série de l'imide phthalique, sont obtenus avec des rendements très acceptables à partir du cantharidimide.

La différence de préparation trouve sa contrepartie dans la saponification de ces composés pour obtenir les amines primaires. Sans avoir pu établir quantitativement cette comparaison, nous avons constaté que la saponification des imides de l'anhydride phthalique est beaucoup plus rapide que celle des cantharidimides et nous ne pouvons arriver à un rigoureux bilan, ni établir l'avantage certain de l'imide cantharidinique sur l'imide phthalique dans la préparation des amines primaires.

II

Les condensations de l'anhydride endoxo-3,6 hexahydrophthalique avec le phénol ⁽⁵²⁾ et la résorcine ⁽⁵²⁾ ne présentent aucune difficulté

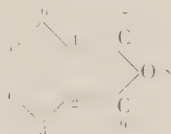
⁽⁵²⁾ BOEYER, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1871, 4, 658.

spéciale. Les produits isolés rappellent, par leurs propriétés, celles de la phthaléine et de la fluorescéine. Nous n'envisagerons qu'une préparation pour chaque cas, en laissant ouvert le champ à d'autres condensations avec les diphéniols et les amino-phénols.

1) On considère ordinairement les phthaléines comme dérivés du phthalide, que l'on numérote ainsi :



En adoptant cette nomenclature, la phthaléine de la nor-cantharidine serait le dihydroxy-4',4'' diphenyl-3,3 endoxo-4,7 hexahydrophthalide. Cette numérotation présente l'inconvénient de modifier la numérotation adoptée dès le début de notre travail. Nous proposons transitoirement la numérotation suivante :



et la phthaléine de la nor-cantharidine sera donc : le dihydroxy-4',4'' diphenyl-7,7 endoxo-3,6 hexahydrophthalide. Ce produit est incolore en milieu acide et rouge en milieu alcalin.

L'étude au moyen de l'électrophotomètre de Jobin et Yvon, d'une solution alcoolique à $555 \cdot 10^{-6}$ g par litre, dans une gamme de longueurs d'onde échelonnées de $0,49 \mu$ à $0,70 \mu$ montre qu'il s'agit d'un indicateur de pH unicolore, dont la densité optique maxima se trouve à $0,55 \mu$. Pour cette longueur d'onde, la densité optique varie de 0 à 20 pour des pH allant de 8,4 à 10,6. Toutefois, le passage de la forme incolore à la forme colorée n'est sensible qu'à partir du $pH = 9,9,2$, pH nettement plus élevé que celui observé avec la phthaléine du phénol dont la coloration apparaît à $pH = 8$.

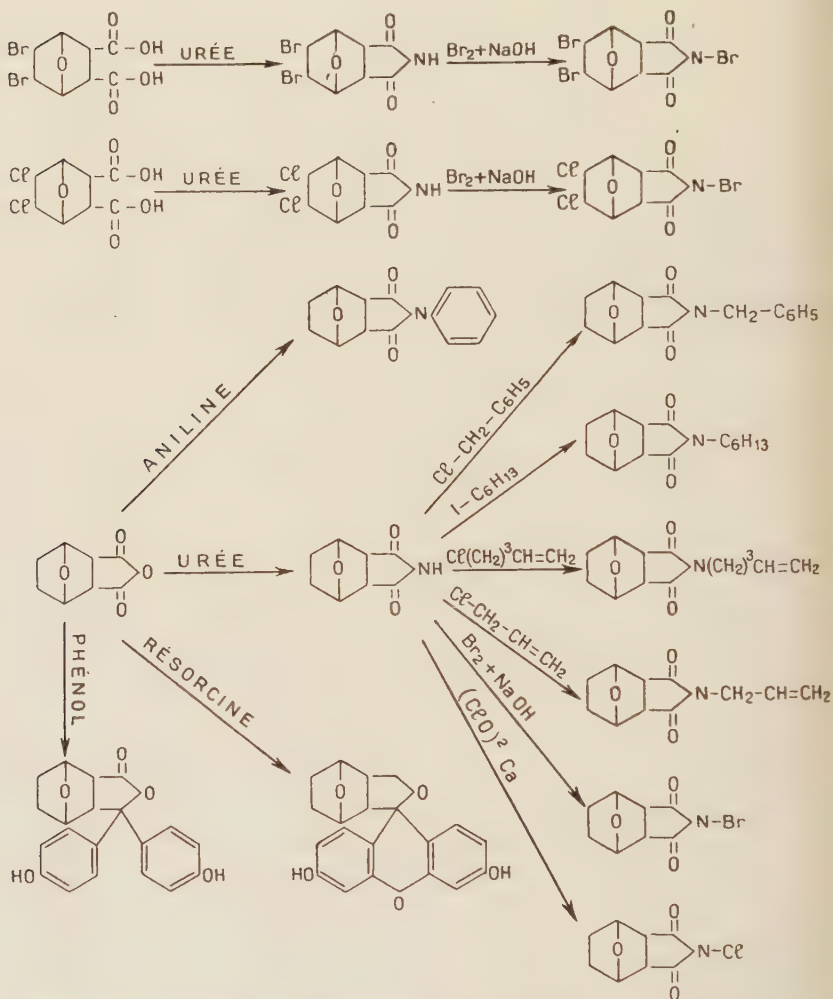
2) Les solutions alcalines du dihydroxy-4',4'' époxy-2',2'' diphenyl-7,7 endoxo-3,6 hexahydrophthalide provenant de la condensation de la nor-cantharidine avec la résorcine sont rouge foncé. Elles présentent une fluorescence vert foncé à la lumière solaire et bleue à la lumière de Wood. En solution dans la soude N°10, la fluorescence passe par un maximum pour une concentration de $3 \cdot 10^{-2}$ mol-g par litre. Elle est donc très inférieure à celle de la fluorescence phthalique.

En solution alcoolique, elle peut alors être utilisée comme indicateur

dans le dosage des chlorures suivant la méthode de Fagens. Au point d'équivalence ⁽⁵³⁾ ⁽⁵⁴⁾, il apparaît une teinte violette sur le précipité de chlorure d'argent, due à l'adsorption de la fluorescence.

L'addition de brome sur cette « fluorescéine » donne un produit brun en solution alcoolique et rouge en milieu alcalin. Ce composé serait peut-être intéressant comme antiseptique à l'état de dérivé mercuriel.

TABLEAU D

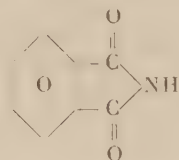


⁽⁵³⁾ M. KOLTHOFF et V. A. STENGER, *Volumetric Analysis*, I. Intersc. Publ., New York, 1942.

⁽⁵⁴⁾ O. TOMICEK, *Chemical indicators*. Butterworths Sc. Publ., Londres, 1951.

Partie expérimentale.

Imide de l'acide endoxo-3,6 hexahydroph talique ($C_8H_9NO_3$) :

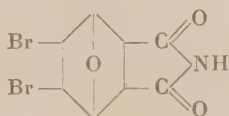


Un mélange pulvérisé et homogène de 40 g d'anhydride endoxo-3,6 hexahydroph talique (vésicant) et de 7,5 g d'urée est introduit dans un erlenmeyer de 250 cm³ que l'on chauffe au bain d'huile. La masse commence à fondre à 120° et le gaz carbonique se dégage à partir de 130°. On laisse la température s'élever jusqu'à 135°. Au bout de 40 minutes, le dégagement gazeux cesse, la masse cristallise en doublant sensiblement de volume. On laisse refroidir ; on reprend par 30 cm³ d'eau. Le produit essoré et lavé avec un peu d'eau est séché à l'étuve à 100°.

On obtient 36 g (rendement : 90 p. 100) d'un produit blanc cristallisé se sublimant à la chaleur sans se décomposer. Il est soluble dans l'alcool éthylique, le chloroforme, l'acétone, le tétrahydrofuranne, le dioxanne et l'acétate d'éthyle et peu soluble dans le cyclohexane, le benzène, le tétrachlorure de carbone. Il peut être purifié par recristallisation dans l'alcool méthylique. Il fond à 185°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 58,10 ; H, 5,90 ; N, 8,41. — *Calc.* : C, 57,48 ; H, 5,40 ; N, 8,38.

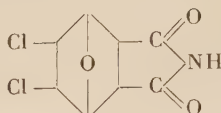
Imide de l'acide endoxo-3,6 dibromo-4,5 hexahydroph talique ($C_8H_7NBr_2O_3$) :



Même méthode à partir de 4,8 g d'acide endoxo-3,6 dibromo-4,5 hexahydroph talique et de 0,5 g d'urée. Température de la réaction : 175°. On obtient 3,5 g d'un produit jaunâtre recristallisable dans l'alcool méthylique et fondant à 227°. Rendement : 81 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : N, 4,19 ; Br, 49,81. — *Calc.* : N, 4,30 ; Br, 49,23.

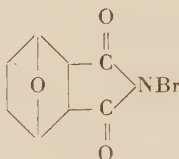
Imide de l'acide endoxo-3,6 dichloro-4,5 hexahydrophtalique
($C_8H_7NCl_2O_3$) :



Même méthode à partir de 25 g d'acide endoxo-3,6 dichloro-4,5 hexahydrophtalique et de 6 g d'urée. Température de la réaction : 180°. On obtient 15 g d'un solide rougeâtre fondant à 217° et recristallisable dans l'alcool méthylique. Le rendement est de 60 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : N, 6,00 ; Cl, 29,91. — Calc. : N, 5,95 ; Cl, 30,08.

N-bromoimide de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophtalique
($C_8H_8NBrO_3$) :



Dans un ballon de 250 cm³ à une tubulure, refroidi à la glace et muni d'un agitateur mécanique, on place 1,5 g de soude dans 10 cm³ d'eau et 7 g de glace pilée, puis on introduit 5,9 g de l'imide de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophtalique. On agite vigoureusement pour parfaire la dissolution, puis on fait tomber rapidement 5,6 g de brome : un précipité blanchâtre se dépose au fond du ballon. On essore sur Buchner, on lave à l'eau glacée jusqu'à ce que les eaux de lavage soient incolores. On obtient 4,5 g d'un produit légèrement jaunâtre, que l'on peut recristalliser dans une grande quantité d'eau bouillante. Il fond à 195°. Le produit est soluble dans le chloroforme et l'éther. Il est insoluble dans le tétrachlorure de carbone, à l'inverse du N-bromosuccinimide. Il déplace l'iode d'une solution d'iodure de potassium. Rendement : 45 p. 100.

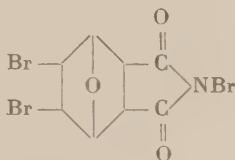
Anal. : Tr. p. 100 : N, 5,89 ; Br, 32,78. — Calc. : N, 5,69 ; Br, 32,52.

Emploi comme agent d'hypohalogénéation. — *Addition de l'acide hypobromeux à l'anhydride endoxo-3,6 Δ₄ tétrahydrophtalique par le N-bromoimide de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophtalique.* — BROMHYDRINE DE L'ACIDE ENDOXO-3,6 DIHYDROXY-4,5 HEXAHYDROPH TALIQUE ($C_8H_9BrO_6$). — Dans un ballon à une tubulure, de 50 cm³, muni d'un agitateur mécanique, on introduit 1,2 g de N-bromoimide de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophtalique dans 7 cm³ d'une solution aqueuse à

10 p. 100 d'acide endoxo-3,6 hexahydrophthalique. Après 3 heures d'agitation on essore le précipité sur Buchner et on lave à l'eau ; on obtient 0.5 g d'un produit blanc cristallisé, que l'on purifie par recristallisation dans l'eau bouillante. Il fond à 204°. Rendement : 46 p. 100 (3).

Anal. : Tr. p. 100 : C, 34,35 ; H, 3,05 ; Br, 28,65. — Calc. : C, 34,20 ; H, 3,20 ; Br, 28,50.

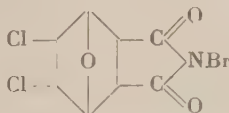
N-bromoimide de l'acide endoxo-3,6 dibromo-4,5 hexahydrophthalique ($C_8H_6NBr_3O_3$) :



Suivant la technique décrite ci-dessus, à partir de 3,5 g d'acide endoxo-3,6 dibromo-4,5 hexahydrophthalique et de 1,3 g de brome, on obtient 2,5 g d'un produit jaunâtre que l'on recristallise dans une grande quantité d'eau bouillante. Il fond à 218°. Le produit est soluble dans le chloroforme et déplace l'iode d'une solution d'iodure de potassium. Le rendement est de 58 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : Br total, 59,25 ; Br imidé, 19,54 ; N, 3,15. — Calc. : Br total : 59,40 ; Br imidé, 19,80 ; N, 3,45.

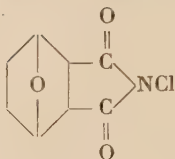
N-bromoimide de l'acide endoxo-3,6 dichloro-4,5 hexahydrophthalique ($C_8H_6NBrCl_2O_3$) :



Même technique à partir de 5 g de l'imide de l'acide endoxo-3,6 dichloro-4,5 hexahydrophthalique et de 5 g de brome, en agitant très énergiquement. On obtient un produit recristallisé dans l'eau bouillante et fondant à 160°. Il est soluble dans le chloroforme et assez soluble dans l'eau. Il déplace l'iode d'une solution d'iodure de potassium.

Anal. : Tr. p. 100 : Br imidé, 25,08 ; N, 4,40. — Calc. : Br imidé, 25,47 ; N, 4,59.

N-chloroimide de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophthalique
($C_8H_5NClO_3$) :

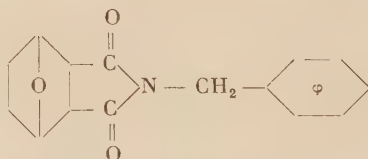


Dans un ballon de 250 cm³ à une tubulure, muni d'un agitateur mécanique et refroidi à la glace, on introduit 3,8 g d'imide de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophthalique et 5 g de glace pulvérisée. On ajoute alors, en agitant vigoureusement, 110 cm³ d'une solution saturée de chlorure de chaux. Un précipité se rassemble au fond du ballon ; on essore. Le N-chloroimide étant notablement soluble dans l'eau, le filtrat est extrait au chloroforme. Après filtration, le chloroforme séché sur sulfate de sodium abandonne, après évaporation sous vide, une nouvelle quantité de N-chloroimide.

On obtient ainsi 2,10 g d'un produit fondant à 122°5, dont la solution chloroformique acétique déplace l'iode d'une solution d'iodure de potassium. Le rendement est de 45 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : N, 7,20 ; Cl, 17,57. — Calc. : N, 6,96 ; Cl, 17,66.

N-benzylphthalimide de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophthalique
($C_{15}H_{15}NO_3$) :



Dans un ballon de 500 cm³ muni d'un réfrigérant ascendant et chauffé au bain d'huile, on introduit 10 g d'imide de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophthalique mélangé au mortier avec 5 g de carbonate de potassium desséché. On ajoute ensuite 15 g de chlorure de benzyle redistillé sur huile de lin. On chauffe 3 heures à 140° et le gaz carbonique se dégage doucement.

Vers la fin de la réaction, la masse prend un aspect gélatineux. On laisse refroidir. Après avoir ajouté 50 cm³ d'eau et adapté un réfrigérant descendant, on entraîne l'excès de chlorure de benzyle par hydrodistillation.

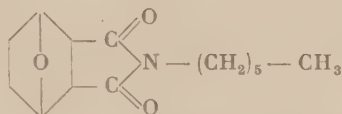
Le résidu du ballon est versé dans un bécber. On sépare une couche supérieure aqueuse et une couche inférieure huileuse qui cristallise après amorçage avec un agitateur en verre. On essore sur Buchner ; on lave à fond avec de l'eau, puis avec de l'alcool éthylique à 50 p. 100.

On obtient 15 g d'un produit que l'on peut purifier par recristallisation dans 15 fois son poids d'alcool éthylique à 50 p. 100. Il fond à 112°. Le rendement est de 96 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : N, 5,60. — *Calc.* : N, 5,44.

Remarque. — Nous avons préparé de la même manière le N-benzylphthalimide, en chauffant pendant 3 heures à 190° du phthalimide avec du carbonate de potassium et du chlorure de benzyle. Le rendement n'a été que de 79 p. 100.

N-hexylimide de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophthalique
($C_{14}H_{21}NO_3$) :

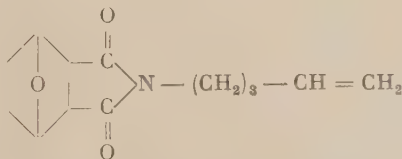


Préparé par la même méthode en chauffant pendant 3 heures, vers 140°, un mélange intime de 10 g d'imide de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophthalique, de 5 g de carbonate de potassium desséché, et de 26 g d'iodure d'hexyle, on obtient 11,5 g d'un produit cristallisé, blanc, que l'on redissout dans 2 fois et demie son poids d'alcool éthylique à 50 p. 100. Fusion 29°.

Anal. : Tr. p. 100 : N, 5,59. — *Calc.* : N, 5,57.

Remarque. — Nous avons préparé de la même façon le N-hexylphthalimide, en chauffant 3 heures à 190° l'iodure d'hexyle avec du carbonate de potassium et du phthalimide. Le rendement est sensiblement le même.

N-penténylimide de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophthalique
($C_{13}H_{17}NO_3$) :

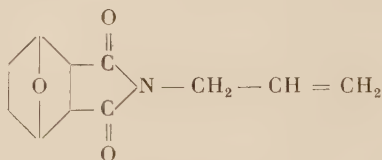


Même méthode en chauffant pendant 6 heures à 200° un mélange de 6,5 g de chlorure de pentène-4 yle, de 5 g d'imide de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophthalique et 2,5 g de carbonate de potassium desséché. On obtient ainsi des cristaux légèrement jaunâtres, fondant à 25°. Le rendement est de 37 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : N, 6,03. — *Calc.* : N, 5,95.

Remarque. — Nous avons essayé de préparer de la même façon le penténylimide à partir de 5 g de phthalimide, de 7 g de chlorure de pentényle et de 2,5 g de carbonate de potassium. Après un chauffage de 6 heures à 250°, nous avons récupéré 6,7 g de chlorure de pentényle ; la réaction ne s'est donc pas effectuée.

N-allylimide de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophtalique
($C_{11}H_{13}NO_3$) :

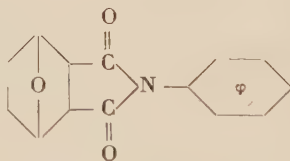


Même méthode en chauffant pendant 6 heures à 220° un mélange intime de 5 g d'imide de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophtalique, de 2,5 g de carbonate de potassium desséché et de 5 g de chlorure d'allyle fraîchement distillé sur huile de lin, on obtient 4 g d'un produit que l'on recristallise dans 3 fois et demie son poids d'alcool éthylique à 50 p. 100. Il fond à 110°. Le rendement est de 64 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : N, 6,65. — Calc. : N, 6,76.

Remarque. — En chauffant 5 heures à 250° un mélange de phthalimide, de chlorure d'allyle et de carbonate de potassium, on obtient une quantité infime de N-allylimide phthalique.

N-phénylimide de l'acide endoxo-3,6 hexahydrophtalique
($C_{14}H_{13}NO_3$) :



Dans un gros tube à essai en pyrex, muni d'un réfrigérant ascendant, on introduit 2,5 g d'anhydride endoxo-3,6 hexahydrophtalique et 2 cm³ d'aniline. Le mélange se prend en masse. On homogénéise avec un agitateur en verre et on porte au bain d'huile à 170°. Au bout d'une heure et demie, on laisse refroidir. Le milieu se prend en une masse très dure, que l'on désagrége en la reprenant par quelques centimètres cubes d'eau bouillante.

Après avoir essoré et lavé à l'éther pour éliminer l'aniline, on recris-

tallise dans l'alcool éthylique. On obtient 2,7 g d'un produit bien cristallisé fondant à 165°. Le rendement est de 78 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100 : N, 5,56. — *Calc.* : N, 5,80.

Étude comparée des vitesses de réaction des halogénures d'alcoyles sur les imides phtaliques et nor-cantharidiniques.

Nous avons étudié les vitesses de réaction de différents chlorures aromatiques et aliphatiques saturés ou non, sur les imides phthaliques et nor-cantharidiniques, en faisant réagir à chaque fois 1/1 000 de molécule d'imide avec 1 200 de molécule de carbonate de potassium desséché et 2/1 000 de molécule d'halogénure.

Les réactions ont été faites dans des tubes en pyrex de même dimension, munis d'un réfrigérant ascendant, et plongés au même instant dans un bain d'huile à égale distance du centre et immergés à la même profondeur. Après une heure de chauffage à des températures variables suivant la nature de l'halogénure, les tubes sont refroidis rapidement et le chlorure de potassium formé au cours de la réaction est dosé par la méthode de Charpentier-Volhard, en utilisant des solutions de nitrate d'argent N/10 et de sulfocyanure de potassium N/10.

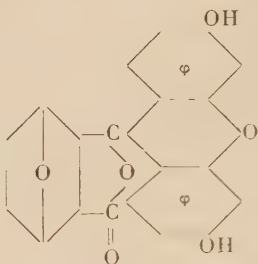
La différence entre les résultats des 2 dosages peut être comparée à la différence des vitesses de réaction des imides.

Les résultats sont groupés dans le tableau suivant :

Halogénure	Température	Durée	Volume de NO_3Ag N/10 utilisé		Quantité d'imide ayant réagi	
			Imide nor-cantharidinique	Imide phtalique	Nor-cantharidinique (p. 100)	Phthalique (p. 100)
Chlorure de benzyle . . .	140°	1 h.	6,9 cm^3	1,4 cm^3	69	14
Chlorure d'allyle . . .	140°	1 h.	0 cm^3			
Chlorure d'allyle . . .	240°	1 h.	5,9 cm^3	0,7 cm^3	59	7
Chlorure de N-butyle . . .	140°	1 h.	0	0		
Chlorure de N-butyle . . .	220°	1 h.	4,3 cm^3	0,8 cm^3	43	8
Chlorure de pentène-4 yle.	200°	1 h.	6,9 cm^3	0,8 cm^3	69	8

L'imide de la nor-cantharidine réagit 5 à 8 fois plus rapidement que le phthalimide.

Epoxy-2',2'' dihydroxy-4',4'' diphenyl-7,7 endoxo-3,6 hexahydrophthalide ($C_{20}H_{16}O_6$) :



10 g de nor-cantharidine (vésicant) mélangés intimement avec 14 g de résorcine sont introduits dans un erlenmeyer de 250 cm³ chauffé progressivement au bain d'huile. Vers 80° la masse fond. On ajoute alors 6,5 g de chlorure de zinc fondu et pulvérisé. On laisse la température s'élever à 170°. On chauffe pendant 3 heures et demie ; la masse se solidifie et brunit. Après refroidissement vers 100°, on ajoute 75 cm³ d'acide chlorhydrique à 10 p. 100 et on porte à ébullition quelques minutes. Après refroidissement on décante la partie liquide ; le résidu noirâtre qui reste dans l'erlenmeyer est lavé avec un peu d'eau, et dissous dans 200 cm³ de soude à 5 p. 100. Après filtration sur laine de verre, on ajoute à la solution rouge brunâtre 55 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique à 50 p. 100. Un précipité rouge se forme. On l'essore et on le lave à fond avec de l'eau distillée, jusqu'à ce que les eaux de lavage ne précipitent plus par le nitrate d'argent en milieu nitrique.

On obtient ainsi 15 g d'un produit rouge, pulvérulent, que l'on purifie par redissolution dans de la soude à 5 p. 100 et reprécipitation par de l'acide chlorhydrique à 50 p. 100. Après lavage à l'eau, on sèche à l'étuve à 100°. Le produit ainsi obtenu est soluble dans l'alcool éthylique qu'il colore en rouge brunâtre. Il est peu soluble dans l'eau qu'il colore en rouge pâle. Il fond à 280°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 68,45 ; H, 4,55. — Calc. : C, 68,18 ; H, 4,54.

Dibromo-époxy-2',2'' dihydroxy-4',4'' diphenyl-7,7 endoxo-3,6 hexahydrophthalide ($C_{20}H_{14}Br_2O_6$). — Dans un petit ballon à 2 tubulures, muni d'un agitateur mécanique, contenant 3 g d'époxy-2',2'' dihydroxy-4',4'' diphenyl-7,7 endoxo-3,6 hexahydrophthalide finement pulvérisé et 4 cm³ d'alcool éthylique, on introduit goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome, 1,8 g de brome. L'addition dure 5 minutes. Un abondant précipité se forme ; essoré et lavé avec l'alcool éthylique, il donne 4 g d'un produit brunâtre que l'on purifie par dissolution dans une solution aqueuse concentrée de carbonate de sodium et reprécipitation par une solution aqueuse d'acide acétique à 20 p. 100

additionnée de quelques gouttes d'acide chlorhydrique. Le rendement est de 92 p. 100.

Le dérivé bromé est insoluble dans l'eau et dans l'alcool méthylique ; il est légèrement soluble dans l'alcool éthylique qu'il colore en marron. La solution aqueuse alcaline est rouge violacé. Il fond à 285°.

Anal. : Tr. p. 100 : C, 47,80 ; H, 2,75 ; Br, 31,30. — Calc. : C, 46,87 ; H, 3,12 ; Br, 31,24.

Dihydroxy-4',4'' diphényl-7,7 endoxo-3,6 hexahydrophthalide ($C_{20}H_{18}O_5$).



Dans un ballon de 1 litre à large col, on chauffe au bain d'huile à 115°. 10 g d'anhydride endoxo-3,6 hexahydrophthalique avec 14 g de phénol et 4 cm³ d'acide sulfurique concentré. Au bout de 9 heures, on laisse refroidir ; on reprend par 400 cm³ d'eau et on porte à ébullition pendant 4 heures, en renouvelant l'eau au fur et à mesure de son évaporation ; on filtre à chaud. Le résidu noirâtre est dissous dans la soude à 10 p. 100. La solution est rouge. De cette solution on reprécipite, par l'acide acétique à 20 p. 100 contenant quelques gouttes d'acide chlorhydrique. 5 g d'un produit brun que l'on sèche à l'étuve à 110°. Il fond à 260°. Le rendement est de 25 p. 100.

Anal. : Tr. p. 100. : C, 69,40 ; H, 4,75. — Calc. : C, 71,00 ; H, 5,32.

Détermination de la zone de pH de virage du dihydroxy-4',4'' diphényl-7,7 endoxo-3,6 hexahydrophthalide.

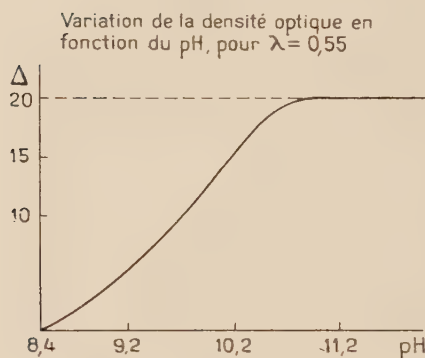
L'étude de l'apparition et de la variation de l'intensité de la coloration du dihydroxy-4',4'' diphényl-7,7 endoxo-3,6 hexahydrophthalide, en fonction de la longueur d'onde et du pH, a été faite au moyen d'un électrophotomètre de Jobin et Yvon.

On utilise pour chaque mesure 2 cm³ de solution tampon de pH 7,8 à 11,2 variant régulièrement de 0,2 unité, préparée en utilisant l'échelle de Clark et Lubs. A ces 2 cm³ on ajoute 20 gouttes (0,25 cm³) d'une solution alcoolique de dihydroxy-4',4'' diphényl-7,7 endoxo-3,6 hexahydrophthalide à 0.05 g p. 1 000 (soit 0,000125 g). Le volume étant de

2,25 cm³, la concentration en dihydroxy-4',4'' diphenyl-7,7 endoxo-3,6 hexahydrophtalide est de 555×10^{-6} g p. 1 000.

En portant les longueurs d'onde en abscisses et les densités optiques

TABLEAU E



trouvées en ordonnées, on détermine une famille de courbes exprimant pour chaque pH la variation de la densité optique en fonction de la longueur d'onde.

En portant sur un graphique, en abscisses les différents pH et en ordonnées les densités optiques correspondantes pour la longueur d'onde de $\lambda = 0,55$, on construit une courbe qui représente une variation de la densité optique en fonction du pH.

CONCLUSION

Notre travail de thèse a porté sur l'étude des propriétés du dérivé d'addition du furanne avec l'anhydride maléique et de son produit d'hydrogénation : la nor-cantharidine.

L'action vésicante de ces produits et de leurs dérivés de substitution — ou de transformation — a considérablement gêné les préparations de certains composés ; d'ailleurs, l'étude physiologique et pharmacodynamique de tous ces dérivés reste à faire. Quand on sait déjà, par expérience, les différences qui existent à ce sujet entre la cantharidine et la nor-cantharidine, on peut se demander quel serait l'effet vésicant des produits d'addition des diméthylfurannes sur l'anhydride maléique.

Le manque de stabilité à la chaleur, des composés possédant une liaison éthylénique en 4-5, a beaucoup perturbé notre travail, et nous avons noté à chaque chapitre les difficultés rencontrées. La rupture facile de ces dérivés dans toutes les réactions s'effectuant à température élevée, pourra peut-être permettre la préparation de certains produits inaccessibles par d'autres voies.

Nous avons montré que la fonction anhydride conservait ses principales propriétés, et particulièrement sa possibilité de transformation en esters acide et neutre ; que la double liaison en 4-5, si facilement hydrogénée, se prêtait plus ou moins facilement à l'addition d'halogènes, d'acides hypohalogénés et d'hydroxyles ; mais la présence de ces

hydroxyles provoque, en certains cas, l'apparition d'une structure spatiale qui rend l'estérification de la fonction anhydride, ou la réduction de la fonction ester, plus difficile.

Nous avons pu établir un parallèle entre l'anhydride phtalique et l'anhydride endoxo-3,6 hexahydroph talique dans la condensation avec les amines, les phénols et quelques diphénols. La formation d'imides permet d'envisager une nouvelle méthode de préparation des amines primaires, peut-être plus rentable que la synthèse de Gabriel. La synthèse de composés du genre des rhodamines pourrait certainement ajouter à la série des indicateurs colorés et fluorescents, certains réactifs de l'analyse minérale.

Dans la réduction par LiAlH_4 des esters neutres des acides endoxo-3,6 phtaliques, nous avons mis en évidence l'influence du solvant qui établit une véritable sélectivité sur la réduction de ces fonctions esters. Il faudrait étudier l'extension de cette sélectivité sur d'autres diesters, et permettre ainsi l'accès à une nouvelle voie de synthèse d'acides-alcools.

Ces conclusions montrent que le champ d'investigation est très vaste et que, malgré les difficultés d'expérimentation dues à l'agressivité des produits, et souvent aux faibles rendements des réactions, l'étude de la nor-canthalidine et de l'anhydride endoxo-3,6 Δ_4 tétrahydroph talique, peut nous permettre d'effectuer beaucoup d'autres synthèses, spécialement celles de composés aromatiques, par ouverture du pont « endoxo ».

DEUXIÈME THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

Étude de la chélation de l'oxhydrile
dans les composés aromatiques
à l'aide de l'absorption infra-rouge.

VU ET APPROUVÉ :

Paris, le 5 juin 1958.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

J. PÉRÈS.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

JEAN SARRAILH.

